

**ROBERTO CARLOS MACHADO**

**AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA NO  
RESULTADO OVULATÓRIO DE PACIENTES  
PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS  
POLICÍSTICOS RESISTENTE AO USO ISOLADO  
DO CITRATO DE CLOMIFENO**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ginecologia.

Orientador: Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Jr.

Belo Horizonte

2008



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ROBERTO CARLOS MACHADO**, nº de registro 2006204224. Às nove horas do dia **oito do mês de agosto de dois mil e oito** reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar em exame final, o trabalho intitulado: "**AValiaÇÃO DO USO DA METFORMINA NO RESULTADO OVULATÓRIO DE PACIENTES PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS RESISTENTES AO USO ISOLADO DO CITRATO DE CLOMIFENO**", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução e Perinatologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. João Lúcio dos Santos Júnior, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>apto</u>
Prof. Selmo Geber	Instituição: UFMG	Indicação: <u>apto</u>
Prof. Marcos Aurélio Coelho Sampaio	Instituição: Clínica Origen	Indicação: <u>apto</u>
Prof. Fernando Marcos dos Reis	Instituição: UFMG	Indicação: <u>apto</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 08 de agosto de 2008.

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior/orientador \_\_\_\_\_

Prof. Selmo Geber \_\_\_\_\_

Prof. Marcos Aurélio Coelho Sampaio \_\_\_\_\_

Prof. Fernando Marcos dos Reis \_\_\_\_\_

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior/Coordenador \_\_\_\_\_

*João Lúcio dos Santos Júnior*  
Prof. João Lúcio dos Santos Júnior  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação  
em Saúde da Mulher  
Faculdade de Medicina / UFMG

Ocs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: João Lúcio dos Santos Júnior, Selmo Geber, Marcos Aurélio Coelho Sampaio, Fernando Marcos dos Reis, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA NO RESULTADO OVULATÓRIO DE PACIENTES PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS RESISTENTES AO USO ISOLADO DO CITRATO DE CLOMIFENO”** apresentada pelo mestrando **ROBERTO CARLOS MACHADO** para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução e Perinatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 08 de agosto de 2008.

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior  
Orientador

Prof. Selmo Geber

Prof. Marcos Aurélio Coelho Sampaio

Prof. Fernando Marcos dos Reis

Machado, Roberto Carlos.

M149a Avaliação do uso da metformina no resultado ovulatório de pacientes portadoras da síndrome de ovários policísticos resistente ao uso isolado do citrato de clomifeno [manuscrito]. / Roberto Carlos Machado. - Belo Horizonte: 2008.

112f.: il.

Orientador: Selmo Geber.

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síndrome de Ovário Policístico/terapia. 2.

A meus pais, José Nery Machado e Enesita D Machado,  
pelos exemplos de vida.

À minha esposa, Maria Aparecida de Andrade Machado,  
companheira em todos os momentos,  
estímulo constante neste estudo.  
Muito obrigado.

Às minhas filhas, Natalia, Roberta e Vitória,  
a quem tanto amo.

A Deus,  
por tudo que tenho,  
com plena convicção de que Ele está presente  
em todos os momentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Nilo Sérgio Nominato, pelo companheirismo, amizade e estímulo para a realização deste estudo.

Ao Dr. Ubirajara Avelino Filho e Dr. Luiz Marcos Murta, pela disponibilidade para auxiliar nos exames.

Ao Dr. Marcos Aurélio Sampaio, pelo estímulo na realização deste projeto.

Aos colegas ginecologistas de Governador Valadares, pelo encaminhamento das pacientes incluídas no estudo.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Virginia Ramos Pizziolo, coordenadora do curso de Farmácia da UNIVALE (Universidade Vale do Rio Doce), responsável pelo segredo deste trabalho.

Ao Instituto de Ultra-Sonografia de Governador Valadares, pela disponibilidade em ceder suas instalações e equipamento para a realização dos exames ultrasonográficos.

Ao Laboratório de Análises Pasteur Fleming, pela colaboração nas análises clínicas dos casais.

Ao Laboratório Examinare e Laboratório Alvarenga, pela colaboração nos exames colpocitológicos.

À Unimed-GV, cooperativa de trabalho médico por apoiar a realização deste projeto

Ao Laboratório Medley S.A. Indústria Farmacêutica, pela doação do citrato de clomifeno (Clomid) que, junto com outros fármacos, possibilitou esta pesquisa.

Ao Laboratório Merck Serono, pela cessão da metformina (Glifage), de vital importância neste estudo.

Ao Laboratório Blanver Farmoquímica Ltda., pela doação dos comprimidos placebo.



## HOMENAGEM

De modo especial, quero manifestar meu reconhecimento e admiração ao Dr. Selmo Geber, pelos ensinamentos, críticas, disponibilidade, brilhantismo de sua orientação e, acima de tudo, pela amizade.

“De que vale viver se não tornarmos  
menos difícil  
a vida dos outros ?”

George Eliot

## RESUMO

**Objetivo:** para avaliar os efeitos da administração da metformina associada ao citrato de clomifeno nas taxas de ovulação e gravidez em mulheres com síndrome dos ovários policísticos resistentes ao uso isolado do citrato de clomifeno, foi conduzido estudo prospectivo duplo-cego, randomizado, placebo controlado.

**Pacientes e métodos:** um total de 67 pacientes com síndrome de ovários policísticos foi inicialmente incluído no estudo e recebeu dois ciclos de citrato de clomifeno (100 mg/dia) entre os dias cinco e nove do ciclo menstrual. As pacientes que não responderam ao citrato de clomifeno foram randomizadas para receberem metformina 850 mg (grupo 1) ou placebo (grupo 2) duas vezes ao dia por dois meses. Após esse período, foi associado citrato de clomifeno por mais dois ciclos. Exames avaliando as taxas de glicose, insulina, relação glicose/insulina, testosterona total e livre, sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoestimulante (TSH), prolactina, creatinina, transaminase oxaloacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP) foram avaliados antes do início e no final do estudo. Também foram medidos os índices de massa corpórea (IMC), relação cintura-quadril (RCQ), espessura endometrial, taxas de ovulação e gravidez.

**Resultados:** chegaram ao final do estudo 36 pacientes que eram resistentes ao citrato de clomifeno. No grupo que utilizou metformina, 15/21 ovularam (71,4%) e 8/21 (38,1%) engravidaram. No grupo-controle, 5/15 (33,3%) ovularam e 3/15 (20%) engravidaram. Comparado com o grupo-controle, o grupo da metformina teve taxas significativamente mais altas de ovulação ( $p=0,04$ ), contudo, não houve diferença estatística entre as taxas de gravidez nos dois grupos. Quando as pacientes foram separadas de acordo com o IMC, observou-se que as obesas ( $IMC > 28$ ) tinham taxas de ovulação mais altas no grupo da metformina (11/12) que no grupo placebo (2/8). Este mesmo resultado não foi verificado entre as pacientes magras com  $IMC < 28$  (4/9 e 3/7 para metformina e placebo, respectivamente).

**Conclusão:** a metformina associada ao citrato de clomifeno aumenta as taxas de ovulação e gravidez nas portadoras de síndrome dos ovários policísticos resistentes ao citrato de clomifeno, especialmente as obesas.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos. Metformina. Citrato de clomifeno.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effect of metformin associated to clomiphene citrate (CC) on ovulation, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Design: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Material and methods:** A total of 67 patients with PCOS who received 2 cycles of clomiphene citrate (100 mg/day from days 5 to 9) were initially included in the study. Patients who did not respond to clomiphene citrate were randomly allocated to receive either metformin 850 mg twice daily (group 1) or placebo twice daily (group 2) taken for two months in a row. After that associated to CC (100 mg/day from days 5 to 9) for the two following cycles. Insulin, glucose, glucose/insulin ratio, testosterone, sulfate dehydroepiandrosterone, follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), thyroid-stimulating hormone (TSH), prolactin, creatinin, glutamate oxalacetate transaminase and glutamate pyrovate transaminase, were evaluated before the beginning and the end of this study. Also, it was measured body mass index (BMI), endometrial thickness, ovulation, and pregnancy rates. **Results:** A total of 36 patients were resistant to clomiphene citrate. In the metformin group, 15/21 (71,4%) women ovulated, and 8/21 (38,1%) conceived. In the control group, 5/15 (33,3%) women ovulated and 3/15 (20%) conceived. Compared with the control group, the metformin group had significantly higher ovulation ( $p=0,04$ ), however, there was no significant difference in the pregnancy rate between the two groups. When patients were separated according to BMI, we observed that obese patients ( $>28$ ) had higher ovulation rates in the metformin group (11/12) than placebo group (2/8) ( $p=0,004$ ). However this result was not observed for patients with BMI  $<28$  (4/9 and 3/7 for metformin and placebo, respectively). **Conclusion:** Metformin associated to CC improves ovulation and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome, specially in obese patients.

Keys words: Polycystic ovary syndrome. Metformin. Clomiphene citrate.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11 $\beta$ HSD	11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
CC	Citrato de clomifeno
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DHEA	Desidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de desidroepiandrosterona
DP	Desvio-padrão
ESHRE	Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia
EUA	Estados Unidos da América
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i> - hormônio folículo-estimulante
GLUT 4	Glicose tipo 4
GnRH	<i>Gonadotrophin releasing hormone</i> - hormônio liberador de gonadotrofinas
hCG	Hormônio gonadotrofina coriônico
HDL	<i>High density lipoprotein</i> - lipoproteína de alta densidade
HMG	<i>Human menopausal gonadotropin</i> – gonadotrofina da menopausa humana
IGBPF	Globulina carreadora de IGF
IGF	<i>Insulina like growth factor</i> - fator de crescimento insulina símile
IMC	Índice de massa corporal
IRS	Substrato de receptor de insulina
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> - lipoproteína de baixa densidade
LH	<i>Luteinising hormone</i> - hormônio luteinizante

OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Prolactina
PAI-1	Inibidor dos ativadores do plasminogênio
RCQ	Relação cintura-quadril
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i> - globulina carreadora dos hormônios sexuais
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
T4L	Tetraiodotironina livre
TGO	Transaminase oxalo-acética
TGP	Transaminase pirúvica
TL	Testosterona livre
TSH	Hormônio tireoestimulante
TT	Testosterona total
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIVALE	Universidade do Vale do Rio Doce
VLDL	<i>Very-low density lipoprotein</i> – lipoproteína de muito baixa densidade

## LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

DI	Decilitro
G	Gramma
Kg	Kilograma
$\mu\text{g}$	Micrograma
$\mu\text{l}$	Microlitro
$\mu\text{U}$	Microunidade
$\text{m}^2$	Metro ao quadrado
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mUI	Miliunidade
ng	Nanograma
nmol	Nanomol
pg	Picograma
cm	Centímetro
pmol	Picomol
UI	Unidades internacionais

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Figuras**

Figura 1 - Esteroidogênese.....	24
Figura 2 - Ovários policísticos típicos à ultra-sonografia.....	66
Figura 3 – Medida da espessura endometrial: endométrio proliferativo.....	67

### **Gráficos**

Gráfico 1 - Incidência de ovulação em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso de placebo e metformin.....	78
Gráfico 2 - Incidência de gravidez em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso de placebo e metformina.....	79

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de ovários policísticos na população geral.....	32
Tabela 2 - Freqüência dos principais sinais e sintomas nas pacientes com SOP.....	33
Tabela 3 - Freqüência de sinais e sintomas em mulheres com e sem SOP.....	33
Tabela 4 - Dados clínicos das pacientes com SOP que iniciaram o estudo.....	72
Tabela 5 – Dados clínicos das pacientes com SOP resistente ao CC.....	73
Tabela 6 - Parâmetros clínico-laboratoriais das pacientes com SOP resistente ao CC.....	74
Tabela 7 - Avaliação endócrino-metabólica de pacientes com SOP resistente ao CC.....	74
Tabela 8 - Espessura endometrial em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso de metformina ou placebo.....	75
Tabela 9 - Avaliação endócrino-metabólica de pacientes com SOP resistente ao CC após uso de metformina ou placebo.....	76
Tabela 10 - Comparação entre as avaliações metabólicas antes e após uso de placebo em mulheres com SOP resistente ao CC.....	76
Tabela 11 - Comparação entre as avaliações metabólicas antes e após o uso de metformina em mulheres com SOP resistente ao CC.....	77
Tabela 12 - Ovulação em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso da metformina e placebo.....	78
Tabela 13 - Gravidez em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso da metformina e placebo.....	79

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Considerações iniciais sobre a síndrome dos ovários policísticos.....	17
1.2 Definição.....	18
1.3 Fisiopatologia.....	19
1.4 Prevalência.....	30
1.5 Quadro clínico.....	32
1.6 Anovulação.....	33
1.7 Hirsutismo.....	34
1.8 Obesidade.....	35
1.9 Acantose nigricans.....	35
1.10 Repercussões clínicas.....	36
1.11 Diagnóstico.....	40
1.12 Tratamento.....	41
1.12.1 Associações medicamentosas.....	43
2 OBJETIVOS.....	58
3 METODOLOGIA.....	59
3.1 Desenho do estudo.....	59
3.2 Pacientes.....	59
3.2.1 Tamanho amostral.....	59
3.2.2 Critérios de inclusão.....	59
3.2.3 Critérios de exclusão.....	60
3.2.4 Critérios de retirada.....	60
3.3 Métodos.....	60
3.3.1 Diagnóstico de ovulação.....	63
3.3.2 Indução da ovulação.....	64
3.3.3 Aleatorização.....	65

3.3.4 Medicação.....	66
3.4 Análise estatística.....	66
3.5 Método bibliográfico.....	66
4 RESULTADOS.....	67
5 DISCUSSÃO.....	76
6 CONCLUSÕES.....	84
REFERÊNCIAS.....	85
ANEXO E APÊNDICES.....	103





# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações gerais sobre a síndrome dos ovários policísticos

Em 1935, os doutores Irving F. Stein e Michael L. Leventhal publicaram estudo em sete pacientes com idade entre 20 e 33 anos e que apresentavam ciclos irregulares com grandes períodos de amenorréia ou oligomenorréia, hirsutismo ou acne, com esterilidade associada. Após exame físico e ginecológico com suspeita de ovários aumentados de volume, as pacientes eram submetidas a pneumoperitônio por via transabdominal, quando se confirmava o aumento de volume ovariano. Todas foram então encaminhadas para tratamento cirúrgico com laparotomia, com ressecção em cunha dos ovários e estudo histopatológico das peças retiradas. Como resultado, elas voltaram a ter ciclos menstruais regulares, tendo duas delas engravidado. Concluíram os autores que os ovários policísticos são o resultado de influências hormonais sobre os ovários e não processos inflamatórios, como se acreditava até então, e que o mecanismo de aumento do córtex ovariana pelos cistos interferiam no progresso normal de maturação folicular, o que resultaria em sintomas de amenorréia e esterilidade.

Após esse estudo, muitos outros autores apresentaram resultados de pesquisas utilizando a melhor tecnologia disponível, tentando elucidar o mecanismo etiológico dos “ovários policísticos”, sem, contudo, chegar a uma definição consensual que explicasse toda a gama de alterações. Depois de muitas controvérsias, chegou-se à conclusão que as pacientes tratadas por Stein e Leventhal fazem parte de um subgrupo de mulheres portadoras de uma doença mais complexa e heterogênea, que foi denominada de síndrome dos ovários policísticos (SOP) - (GOLDZIER, 1981; YEN, 1980).

A SOP freqüentemente apresenta-se durante a adolescência, sendo a causa mais comum de irregularidades menstruais e hirsutismo. As características endócrinas anormais incluem hipersecreção de LH e andrógenos. Disfunções metabólicas são também um aspecto presente em muitas jovens com síndrome. Hiperinsulinismo e resistência à insulina, que

podem estar presentes, podem ser consideradas um exagero das mudanças metabólicas normais que ocorrem durante a puberdade e que podem ser ampliadas pela obesidade. A etiologia da SOP permanece incerta, mas existem evidências de anormalidade primária na produção de andrógenos ovarianos que se manifesta na puberdade, com possível origem na infância ou na fase de desenvolvimento fetal (FRANKS, 2002).

Além da infertilidade, outras condições podem estar associadas à SOP, trazendo graves repercussões no organismo. As mais importantes são o hiperinsulinismo (DAVISON, 1998; PARSANEZHAD, *et al.*, 2001; SILLS; PERLOE; PALERMO, 2000; TRITOS; MANTZOROS, 1998), hiperlipidemias, hipertensão, risco aumentado de infarto do miocárdio e outras doenças isquêmicas do coração (GLUECK *et al.*, 2000; LOPES, 2001; SILLS; PERLOE; PALERMO, 2000; TRITOS; MANTZOROS, 1998).

Trabalhos recentes demonstram que em portadoras de SOP na pré-menopausa ocorre associação mais freqüente de diabetes tipo 2 (NESTLER *et al.*, 2001), com aumento do risco de diabetes gestacional (ANTTILA *et al.*, 1998). E também mostram a existência de estado anovulatório crônico que pode levar à predisposição aumentada a hiperplasia e/ou carcinoma de endométrio (SPEROFF; FRITZ, 2005) e possivelmente ao câncer de mama (LOY; SEYBEL, 1988).

## 1.2 Definição

A síndrome dos ovários policísticos é uma entidade clínica complexa que acomete mulheres em idade reprodutiva. Segundo os critérios do Consenso de Rotterdan - Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia/ Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM) de 2003, caracteriza-se pela presença de dois entre três critérios em mulheres sem outras doenças de base das glândulas adrenais ou hipofisárias:

- anovulação crônica: irregularidades menstruais como oligomenorréia ou amenorréia;
- sinais clínicos ou exames laboratoriais com diagnóstico de hiperandrogenismo;

- presença de ovários policísticos ao ultra-som.

O termo ovários policísticos vem sendo utilizado devido às características morfológicas observadas nesses ovários, com aumento de volume ovariano de até cinco vezes, devido principalmente ao aumento no número de folículos em crescimento ou atrésicos, que pode variar de 20 a 100 folículos por ovário, com 1 a 15 mm de diâmetro. O estroma ovariano encontra-se espessado (CONWAY; OVERTON; TSILCHOROZIDOU, 2004). Graus variados de hipertecose também são encontrados no estroma ovariano, relacionados com os níveis de insulina circulante (NAGAMANI; DINH; KELVER, 1986).

Ovários policísticos detectados por ultra-sonografia são definidos pela presença de 12 ou mais folículos em cada ovário, com tamanho variando entre 2 e 9 mm. Sua prevalência na população geral é de 20 a 33% (CLAYTON *et al.*, 1992; FARQUAR *et al.*, 1994; MICHELMORE *et al.*, 1999; POLSON *et al.*, 1988). Contudo, nem todas as mulheres com ovários policísticos visibilizados à ultra-sonografia apresentam sinais e sintomas clínicos ou alterações bioquímicas.

### 1.3 Fisiopatologia

Os três principais elementos de controle do ciclo menstrual são o hipotálamo, a hipófise e os ovários, que são altamente integrados de forma a manter o controle do ciclo. Está claro que um distúrbio ou defeito em qualquer um desses três elementos perturba o sistema e se apresenta como uma desordem clínica e menstrual (YEN, 1979a), levando ao mesmo resultado: excesso de andrógenos e anovulação.

Defeitos levando a distúrbios menstruais podem envolver a transmissão de sinais inapropriados para os esteróides sexuais (estrógenos e andrógenos) que circulam normalmente carregados por específicas globulinas carregadoras de hormônios sexuais (SHBG) e suas concentrações são influenciadas por interconversão de um tipo de esteróide em outro.

A quantidade e o tipo dos esteróides biologicamente ativos liberados para os órgãos-alvo são, em parte, controlados desta forma e envolvem a

produção glandular (adrenal e ovários) e sua transformação em ampla variedade nos tecidos extraglandulares (YEN, 1980).

Vários estudos têm informado aumento de andrógenos potentes 17  $\beta$ -hidroxiesteróides (dihidrotestosterona, testosterona, androstenediol) e outros menos potentes, mas importantes precursores 17 cetoesteróides, como desidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) e androstenediona (ABRAHAM; CHAKAMAKJIAN, 1974; BARDIN; HEMBREE; LIPSETT, 1968; DEVANE *et al.*, 1975; GIVENS *et al.*, 1976; HORTON; NEISLER, 1968; JUDD *et al.*, 1976; KIRSCHNER; JACOBS, 1971; ROSENFELD; EHRLICH; CLEARY, 1972; TULCHINKY; CHOPRA, 1974). Quando os andrógenos no plasma foram estudados em pacientes hirsutas com ou sem SOP, a testosterona livre (ROSENFELD; EHRLICH; CLEARY, 1972; VERMEULEN *et al.*, 1969), a dihidrotestosteona (ITO; HORTON, 1971) e o pregnandiol (KIRSCHNER; ZUCKER; JESPERSEN, 1976) estavam com níveis elevados mesmo quando os níveis de testosterona total no plasma eram normais. Essa aparente descoberta paradoxal pode ser explicada pelas baixas concentrações de SHBG (ANDERSON, 1974). Além disso, as concentrações de 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona têm sido encontradas consistentemente elevadas nas pacientes com SOP (GIVENS *et al.*, 1976; JUDD *et al.*, 1976; STROTT *et al.*, 1969). Esse excesso de andrógenos, embora bem abaixo dos níveis normais do padrão masculino, é responsável pela elevação dos níveis de estrógeno a partir da conversão periférica de androstenediona em estrona. Já a secreção de estradiol pelos ovários na SOP está freqüentemente reduzida e a manutenção dos níveis da fase folicular de estradiol representa a soma com os derivados da formação extraglandular de estradiol por meio da testosterona (SIITERI; MacDONALD, 1973) e a interconversão periférica de estrona em estradiol (LONGCOPE; WILLIAM, 1974).

Diversas teorias têm sido propostas para explicar a fisiopatologia da SOP:

- defeito endócrino primário levando a alterações na freqüência e/ou na amplitude dos pulsos de LH;
- defeito na síntese de andrógenos, que resulta em aumento na produção de andrógenos ovarianos;

- alteração no metabolismo do cortisol, resultando em aumento da produção adrenal de andrógenos;
- alterações genéticas;
- defeito na ação e/ou produção de insulina levando à hiperinsulinemia e à resistência insulínica;
- Defeito neuroendócrino

A hipersecreção de LH basal em resposta à administração de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é uma marca característica da síndrome (BARNES; ROSENFELD, 1989; YEN *et al.*, 1970). Esse fenômeno tem sido considerado a anormalidade primária da SOP e, assim, a causa do excesso de andrógenos. A elevação dos níveis de LH ocorre parcialmente devido ao aumento da sensibilidade da pituitária ao estímulo do LH, manifestada pelo aumento da amplitude e frequência dos pulsos (HAYES *et al.*, 1998). O padrão das gonadotrofinas (LH alto e FSH normal ou baixo) pode também ser devido ao aumento da frequência de pulsos do GnRH, atribuído à redução da inibição dos opióides hipotalâmicos em função da ausência crônica de progesterona (CHEUNG; LU; CHANG, 1997). É provável que o aumento da atividade ocorra nos dois locais: hipotálamo e pituitária. Isto é consistente com o padrão de secreção de LH que tem sido encontrado em meninas adolescentes (APTER *et al.*, 1994) e em mulheres adultas com SOP (YEN; MORALES; LAUGHLIN, 1993).

Embora muitas hipóteses tenham sido propostas para a etiologia da hipersecreção de LH pela pituitária, nenhuma delas explica totalmente as anormalidades neuroendócrinas que levam à acentuada frequência de pulsos de LH (EHRMANN *et al.*, 1992). A hipersecreção de LH ocorre somente em 1/3 das mulheres com SOP (BALEN, 1995), particularmente nas não-obesas.

- Defeito na síntese de andrógenos

Roselfield *et al.* (1990) sugeriram uma hiperfunção da enzima formadora de andrógenos (citocromo P450 c17 $\alpha$ ) que tem dupla ação e participa na produção androgênica no ovário e na supra-renal, ora com

17 $\alpha$ hidroxilase formando 17-hidroxiprogesterona, ora com 17,20 liase formando androstenediona (FIG. 1).

Essa teoria da desregulação do citocromo P450c17 $\alpha$  segundo a qual o hiperandrogenismo resultaria da falta de regulação da esteroidogênese ovariana explica a ocorrência da SOP em associação a níveis elevados ou normais de LH, insulina e hiperfunção androgênica adrenal. Fatores como insulina, LH, fatores de crescimento (insulina símile - IGF-1, principalmente) ou outros fatores intrínsecos seriam os responsáveis pela modificação da atividade da enzima.



- Alteração do metabolismo do cortisol

Um aumento da produção de andrógenos pela supra-renal foi descoberto em 25% das mulheres com SOP (TURNER *et al.*, 1992). A principal via de metabolismo do cortisol inclui inativação pela 5  $\alpha$ -redutase e 5  $\beta$ -redutase no fígado e interconversão com cortisona pela 11  $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (11 $\beta$ HSD) no fígado e tecido adiposo. De acordo com essa teoria, o aumento do metabolismo do cortisol periférico pode ocorrer ou pelo aumento da atividade da 5  $\alpha$ -redutase, aumentando, assim, a inativação do cortisol (CHIN *et al.*, 2000), ou dificultando a atividade da 11  $\beta$ HSD, alterando a regeneração do cortisol (RODIN *et al.*, 1994) e resultando, em consequência, aumento da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela diminuição do sinal do *feedback* negativo e, dessa forma, mantendo os níveis de cortisol normais, com excesso de andrógenos.

- Alterações genéticas

Estudos revelando uma etiologia mais complexa foram apresentados, sugerindo uma base genética com herança autossômica dominante com desordem oligogênica, em que alguns genes relacionados ao metabolismo da glicose e de esteróides estariam envolvidos.

Lobo e Carmina (1997) propuseram predisposição representada por fatores genéticos e ambientais que estariam presentes à época da puberdade e que seriam desencadeados por diversas situações como obesidade, resistência à insulina, estresse, alterações dopaminérgicas, entre outras. Ao mesmo tempo, fatores adaptativos individuais ou mecanismos compensatórios iriam se contrapor a eles e atenuariam ou mesmo preveniriam a expressão clínica da SOP. Ao contrário, se falharem, ela se expressaria.

Até o momento dois genes já foram comprovadamente implicados na etiologia da SOP. Variações do gene CYP 11a foram relacionadas à produção aumentada de androgênios e desenvolvimento de quadros de SOP (BATTY *et al.*, 1997).

Modificações no *locus* VNTR classe III do gene da insulina (gene que codifica a produção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas) estão relacionadas com hiperinsulinemia e SOP, sendo essas pacientes freqüentemente anovulatórias (WATERWORTH *et al.*, 1997).

Strauss (2003) mostrou múltiplas alterações enzimáticas das células tecais do ovário como elevação da expressão dos genes do CYP 11A, do CYP 17 e da  $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase -2. Em cultura, as células tecais de ovários policísticos produzem muito mais testosterona, 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona e progesterona que as células tecais de ovários normais. O autor indicou, ainda, uma região do cromossoma 19p13.3 como *locus* possível da alteração que afetaria a atividade esteroidogênica das células da teca.

Em 2003, Yildiz *et al.* avaliaram a intolerância à glicose, diabetes tipo 2 e hiperandrogenemia em 102 familiares de primeiro grau de 52 mulheres com SOP, apresentando como resultados que parentes de primeiro grau de mulheres portadoras da SOP podem ter risco mais alto de intolerância à glicose e diabetes; que mulheres com dosagem de glicose normal podem ter resistência à insulina; e que mães e irmãs das portadoras de SOP têm altos níveis de andrógenos quando comparadas a grupos-controle.

Triméche *et al.* (2004), para avaliar em qual período de vida o diagnóstico de SOP implica tratamento por muitos anos e pode interferir nos resultados ginecológicos da mulher, acompanharam 45 adolescentes por três anos, sendo 32 portadoras de SOP e 13 com hiperandrogenismo ovariano clínico e laboratorial sem anormalidades ultra-sonográficas. Foram observadas diferentes expressões clínicas da SOP no período da puberdade: a clássica forma pós-menarca, uma excepcional forma pré-menarca, a forma pós-pubarca precoce e a forma pós-puberdade precoce. Concluíram ser a síndrome uma expressão metabólica dominante, com forte característica familiar.

- Hiperinsulinemia e resistência insulínica

A primeira publicação associando alterações no metabolismo dos carboidratos e hiperandrogenismo data de 1921, quando médicos franceses

denominaram duas mulheres com barba com o sugestivo título “*le diabets des femme a barbe*”, ou seja, o diabetes das mulheres com barba (ACHARD; THIERS, 1921).

A insulina é um hormônio peptídeo produzido pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas e tem uma variedade de funções biológicas das quais a mais importante é regular a captação, a utilização e o armazenamento dos nutrientes celulares (DAVIS; GRANNER, 1996).

Nos ovários parece exercer diferentes funções: estimulação direta da esteroidogênese; ação sinérgica das gonadotrofinas (LH e FSH) na produção de esteróides sexuais; regulação dos receptores de LH, IGF-1 e de insulina; estimulação da atividade de 17  $\alpha$ -hidroxilase; estimulação e inibição da aromatase, entre outras (PORETSKY *et al.*, 1999); é membro de uma família de peptídeos correlatos designados fatores insulinóides de crescimento (IGFs) - (PRATA LIMA *et al.*, 1997).

Poretsky *et al.* (1999) denominaram essa família de sistema regulador ovariano relacionado à insulina, que inclui: insulina, IGF tipos I e II, receptores de insulina, receptores de IGF-I e IGF-II, proteína ligadora de IGF de 1 a 6 (IGFBP 1-6) e IGFBP proteases.

A insulina age por meio de um receptor específico na superfície celular. O receptor de insulina é uma glicoproteína transmembrana que contém dois dímeros ( $\alpha$  e  $\beta$ ) ligados por pontes dissulfeto codificadas por um gene do braço curto do cromossomo 19.

As subunidades extracelulares  $\alpha$  contêm os sítios de ligação da insulina, enquanto o componente intracelular da unidade  $\beta$  possui o local de ativação da proteína tirosino-quinase intrínseca, que inicia a cascata de fosforilação intracelular de proteínas. As principais proteínas que sofrem esse processo, sob influência do receptor de insulina de tirosino-quinase, são os chamados substratos de receptores de insulina (IRS).

O IRS-1 é uma proteína cuja função está ligada à iniciação do transporte intracelular de glicose. O IRS tem atuação semelhante junto aos receptores de IGF-I (CHEAHAM; KAHN, 1995).

Os receptores de IGF-I e de insulina apresentam muita similaridade e há evidências de que estes podem ser ocupados e ativados pela insulina. Esse

fato constitui uma das bases fisiopatológicas da influência da insulina na SOP (YEN, 1999). A resistência insulínica é definida como uma resposta biológica anormal a determinada concentração de insulina.

Nas várias linhas de pesquisas fisiopatológicas, a resistência à insulina que pode ser encontrada nas pacientes portadoras da síndrome em graus variáveis (CHANG *et al.*, 1983; CONWAY; HONOUR; JACBOBS, 1989) abre novas perspectivas para uma abordagem terapêutica mais próxima do ideal. Essa resistência pode ser devida a alterações em um ou vários dos seguintes fatores:

- produção de insulina anormal, em geral de causa genética;
- produção de anticorpos antiinsulina;
- alterações congênitas ou adquiridas no receptor de insulina, com diminuição do seu número ou função;
- defeitos intracelulares, isto é, defeitos pós-receptores (ARIE, 1995; DUNAIF, 1997; KAHN *et al.*, 1976).

Na SOP, o número e a afinidade dos receptores para insulina são normais. Algumas pacientes com SOP têm defeitos na autofosforilação da cadeia  $\beta$ . Outras possuem mecanismo de autofosforilação independente da ação da insulina, diminuindo a ação desse hormônio. O espectro clínico da resistência à insulina é bastante amplo e inclui pacientes com diabetes *mellitus* que requerem grandes quantidades de insulina exógena para manterem suas concentrações glicêmicas normais, como também aqueles com resistência grave à insulina que mantêm níveis glicêmicos próximos do normal apenas com o aumento da secreção endógena de insulina (MOLLER; FLIER, 1991).

Há cerca de duas décadas, a insulina não era reconhecida como fator importante na função ovariana, apesar de alguns relatos se referirem a um efeito gonadotrópico (PORETSKY; KALIM, 1987).

A retomada do interesse por seus efeitos ovarianos somente ocorreu a partir de observações de hiperandrogenismo grave em pacientes com síndromes de resistência insulínica extrema, *acanthosis nigricans*, hiperandrogenismo e alterações estruturais ovarianas (microcistos ovarianos ou hipertecose) - (FLIER *et al.*, 1975; KAHN *et al.*, 1976). Levantou-se a

hipótese de que altos níveis de insulina circulante poderiam ser responsáveis pela produção excessiva de andrógenos nessas pacientes (PORETSKY *et al.*, 1999). O tecido adiposo visceral é menos sensível à ação da insulina, sendo justamente esse tipo de tecido gorduroso o que mais se desenvolve nos estados hiperandrogênicos (distribuição androgênica da gordura com aumento da relação cintura/quadril). Este é um dos mecanismos para explicar a hiperinsulinemia presente nos quadros de SOP (BJORNTORP, 1991; DE FRONZO, 1988).

Entre as razões para se acreditar que a hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo, têm-se:

- A administração de insulina a mulheres com ovários policísticos aumenta os níveis circulantes de andrógenos (ELKIND-HIRSCH *et al.*, 1991; SPEROFF; FRITZ, 2005).
- A administração de glicose a mulheres hiperandrogênicas aumenta os níveis circulantes de insulina e andrógenos (SMITH; RAVNIKAR; BARBIERI, 1987; SPEROFF; FRITZ, 2005).
- A perda de peso diminui os níveis de insulina e andrógenos (KIDDY *et al.*, 1992; SPEROFF; FRITZ, 2005).
- *In vitro*, a insulina estimula a produção de andrógenos pelas células tecais (BARBIERI; MARKIS; RYAN, 1984; SPEROFF; FRITZ, 2005).
- A redução experimental dos níveis de insulina em mulheres com ovários policísticos reduz os níveis de andrógenos (NESTLER *et al.*, 1989; SPEROFF; FRITZ, 2005).
- Após a normalização dos níveis de andrógenos utilizando tratamento com agonistas do GnRH, a resposta hiperinsulínica no teste de tolerância à glicose permanece anormal em mulheres obesas com ovários policísticos (DALE *et al.*, 1992; DUNAIF *et al.*, 1990; SPEROFF; FRITZ, 2005).

A participação da resistência insulínica como causa, consequência ou fator coadjuvante do hiperandrogenismo tem sido descrita já há alguns anos, com alguns autores inicialmente afirmando que os androgênios poderiam levar à resistência insulínica (ARIE, 1995; SHOUPE; LOBO, 1984).

A resistência à insulina relatada nessa síndrome pode refletir-se na elevação dos níveis séricos desse hormônio, contudo, nem todas as mulheres com SOP apresentam dosagem sérica de insulina acima dos valores de referência. Conway *et al.* (1990) relataram incidência de 32% de hiperinsulinemia em pacientes com SOP. Dos Reis *et al.* (1995) encontraram elevados níveis de insulina em 86,6% das pacientes obesas e 64,3% das magras, com incidência global de 75,8% de hiperinsulinemia (pacientes com SOP magras e obesas). O quadro de hiperinsulinemia na SOP não depende da obesidade, pois ela é encontrada tanto em magras como em obesas, provavelmente porque o mecanismo de resistência insulínica da SOP é diferente do encontrado em obesas sem essa síndrome. Os níveis de insulina, entretanto, nas pacientes obesas com SOP, são mais elevados do que os das mulheres magras com SOP (DUNAIF *et al.*, 1988; FALCONE *et al.*, 1990).

Nestler e Strauss (1991) observaram que a infusão de insulina em mulheres sem SOP leva à diminuição da produção de androgênios pela supra-renal, todavia, isto não é verificado nas pacientes com SOP, sugerindo resistência à ação da insulina nessa glândula, o que explica o aumento dos níveis de DHEA-S encontrado em algumas pacientes com essa síndrome.

Em obesas, a hiperinsulinemia com resistência à insulina e aumento da atividade ovariana do citocromo P450c 17 $\alpha$  estão ligados. Em resposta ao estímulo pelas gonadotrofinas endógenas, a hiperinsulinemia estimula à maior atividade da enzima, aumentando a conversão periférica de progesterona em hidroxiprogesteron, com mais produção de andrógenos. A habilidade da insulina para estimular o citocromo P450c 17  $\alpha$  é provavelmente limitada na mulher com SOP e isto pode ser uma característica hereditária e explicaria por que muitas outras mulheres obesas e com hiperinsulinemia não têm hiperandrogenismo nem hiperresponsividade para o hormônio liberador de gonadotrofinas implicado na etiologia da SOP (NESTLER; JAKUBOWICZ, 1996).

Wu *et al.* (2003) descreveram 44 mulheres com indicação de fertilização *in vitro* (FIV), sendo 11 portadoras de SOP e 33 normais. Em cultura das células da granulosa das pacientes com e sem SOP, concluíram que existe um defeito seletivo na ação da insulina nas células da granulosa das

portadoras de SOP, o que sugere resistência à insulina, e o fenótipo metabólico está associado ao aumento do potencial mitogênico de IGF-1.

#### 1.4 Prevalência

Embora a síndrome dos ovários policísticos já seja conhecida há longo tempo como importante causa de anovulação e hirsutismo, existem poucos estudos em larga escala para definir sua prevalência, talvez em função da falta de fisiopatologia bem definida.

Fox *et al.* (1991), avaliando 65 mulheres - 48 com ovários policísticos e 17 com ovários normais -, ressaltaram que todas as anovulatórias com ovários de características policísticas ao ultra-som apresentavam sinais clínicos ou laboratoriais de SOP, enquanto apenas 18% das pacientes com ovários normais exibiam esses sinais compatíveis com a síndrome.

Analisando 350 mulheres hirsutas com ovários policísticos, O'Driscoll *et al.* (1994) verificaram ciclos regulares em 50% delas.

O estudo de Michelmore *et al.* (1999) em 224 mulheres com idade entre 18 e 25 anos usou os critérios mais rígidos dos Estados Unidos da América (EUA) para definição da síndrome. Esses critérios não utilizavam a morfologia ovariana para o diagnóstico e foi encontrada incidência de 8%. Segundo os parâmetros europeus, a porcentagem vai para 26% no mesmo grupo. No entanto, 74% das mulheres com ovários normais apresentavam um ou mais dos seguintes atributos: irregularidades menstruais, acne, hirsutismo, IMC > 25, concentrações elevadas no soro de testosterona ou LH.

TABELA 1

Prevalência de ovários policísticos na população geral

<b>Autores/ Índices</b>	<b>Polson <i>et al.</i> (1988)</b>	<b>Tayob <i>et al.</i> (1990)</b>	<b>Clayton <i>et al.</i> (1992)</b>	<b>Farquar <i>et al.</i> (1994)</b>	<b>Botis <i>et al.</i> (1995)</b>	<b>Cresswell <i>et al.</i> (1997)</b>
n=	257	120	190	183	1078	235
Média de idade (anos)	18-36	18-30	18-36	18-45	17-40	40-42
Prevalência (%)	22	22	22	21	17	21
CI 95%	17-27	14-30	16-28	14-27	14-19	16-26

Fonte: Balen e Michelmore (2002).

Em relação a variações raciais, em um estudo baseado na população do Alabama registrou-se a SOP em 4,5 a 11,2% em um grupo de mulheres brancas e negras, respectivamente (KNOCCHERHAUR *et al.*, 1998). Diamanti-Kandaris *et al.* (1999) identificaram 9% na Grécia e Asuncion *et al.* (2000) destacaram a síndrome em 6,5% das espanholas. Existem relatos de alta prevalência da síndrome nas mulheres do sul da África, alcançando taxas em torno de 50%, associada a alto grau de resistência à insulina (RODIN *et al.*, 1998).

A hipersinsulinemia conseqüente à resistência insulínica que comumente antecede o diabetes tipo 2 tem alta prevalência no sul asiático. Mulheres do sul asiático nascidas no Reino Unido parecem expressar os sintomas da SOP mais precocemente que as britânicas de origem caucasiana. Em um estudo com 369 mulheres - 195 negras e 174 brancas -, a prevalência da síndrome foi comparável (3,4% *versus* 4,7%) - (KNOCHENHAUER *et al.*, 1998).

### 1.5 Quadro clínico

A síndrome dos ovários policísticos acomete em torno de 6% da população feminina em idade reprodutiva (FRANKS, 1995). Sua importância reside não só em responder por aproximadamente 75% dos casos de infertilidade de causa anovulatória (ADAMS; POLSON; FRANKS, 1986; HULL,

1987), mas também por estar associada a uma série de manifestações clínicas como amenorréia ou irregularidades menstruais, hirsutismo e obesidade (DUNAIF, 1994; SPEROFF; FRITZ, 2005) - (TAB. 2). Esses sintomas, por sua vez, encontram-se mais freqüentes em mulheres com SOP do que nas normais (TAB. 3).

TABELA 2

Freqüência dos principais sinais e sintomas nas pacientes com SOP

	<b>Goldzieher et al. (1981)</b> <i>n</i> = 1079	<b>Franks (1989)</b> <i>n</i> = 300	<b>Balen (1995)</b> <i>n</i> = 1741	<b>Total de casos</b>
Oligomenorréia	29%	52%	47%	547
Amenorréia	51%	28%	19%	640
Hirsutismo	69%	64%	66,2%	819
Obesidade	41%	35%	38%	600
Acne	-	27%	35%	-
Alopecia	-	3%	6%	-
Acantose nigricans	-	<1%	3%	-
Infertilidade	74%	42%	20%	596

Fonte: Balen e Michelmores (2002).

TABELA 3

Freqüência de sinais e sintomas em mulheres com e sem SOP

<b>Autores/ Índices (%)</b>	<b>Polson et al. (1988)</b>		<b>Clayton et al. (1992)</b>		<b>Farquhar et al. (1994)</b>		<b>Botis et al. (1995)</b>		<b>Cresswell et al. (1997)</b>	
	<b>Sop</b>	<b>Norm</b>	<b>Sop</b>	<b>Norm</b>	<b>Sop</b>	<b>Norm</b>	<b>Sop</b>	<b>Norm</b>	<b>Sop</b>	<b>Norm</b>
<i>n</i> =	33	116	43	165	39	144	183	823	49	186
Distúrbios										
ciclo menstrual	76	1	29	27	46	20	80	---	41	27
Hirsutismo	---	---	14	2	23	4	40	10	14	2
Obesidade	---	---	33	29	23	19	41	10	35	48
Infertilidade										
prim/secund	---	---	12	10	26	11	---	---	16	15

Fonte: Balen e Michelmores (2002).

Em um estudo com 175 mulheres anovulatórias, 30% tinham amenorréia e em 75% com oligomenorréia a ultra-sonografia evidenciou ovários policísticos (FRANKS, 1995). Mais de 60% dessas mulheres eram hirsutas e 90% tinham níveis elevados de hormônio luteinizante e/ou andrógenos. Ovários policísticos foram detectados em 40 de 46 mulheres (87%) com hirsutismo, mas com ciclos regulares.

A apresentação clínica da SOP não é homogênea. A maioria dos autores concorda que o aspecto básico é o hiperandrogenismo e a anovulação crônica ou oligomenorréia (CONSENSO DE ROTTERDAN, 2003). O hiperandrogenismo é caracterizado clinicamente por hirsutismo, acne, alopecia andrógeno-dependente e, bioquimicamente, pela elevação das concentrações séricas de andrógenos, principalmente testosterona e androstenediona (FRANKS, 1989).

## **1.6 Anovulação**

A SOP representa a principal causa de anovulação crônica e é responsável por 75% dos casos de infertilidade ovariana (ADAMS; POLSON; FRANKS, 1986; HULL, 1987), por 30 a 40% dos quadros de amenorréia secundária e por 85 a 90% dos quadros de oligomenorréia (ADAMS; POLSON; FRANKS, 1986).

As manifestações mais freqüentes de anovulação crônica são representadas pelas irregularidades menstruais tipo espaniomenorréia, amenorréia e, eventualmente, hipermenorragia (FRANKS, 1995). Na maioria dos casos, os distúrbios menstruais são encontrados desde ou logo após a menarca (YEN, 1980). Amenorréia primária não é comum, mas pode ocorrer (FRANKS, 1995; VASSERMAN *et al.*, 1997). A infertilidade anovulatória afeta cerca de 20% de todas as mulheres, sendo associada à SOP em 30 a 74% das vezes (SHARMA; ATIOMO, 2003).

## **1.7 Hirsutismo**

O hirsutismo constitui achado importante, podendo estar presente em até 70% dos casos (CARMINA; LOBO, 2001). É definido como o crescimento de pêlos pigmentados, terminais e ásperos em folículos pilosos hormônio-dependentes, conforme definidos por Ferriman e Gallwey (1961). O hiperandrogenismo nem sempre provoca hirsutismo. Cerca de 30% das pacientes com SOP não apresentam esse sinal, apesar de possuírem níveis elevados de androgênios (LOBO; CARMINA, 1997). A atividade da enzima 5  $\alpha$ -redutase cutânea é que determina a presença ou não de hirsutismo e sua atividade parece ser mediada pelo fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I).

O aumento da biodisponibilidade de IGF-I nas pacientes com SOP pode intensificar o hirsutismo (YEN, 1999), pois tem ação estimuladora sobre a atividade da enzima 5  $\alpha$ -redutase (HORTON; PASUPULETT; ANTONIPILLAI, 1993). Em pacientes orientais, a incidência desse achado é cerca de 10% menor do que nas populações dos Estados Unidos ou da Europa e os indivíduos do Mediterrâneo possuem mais pêlos do que os europeus do norte (SHELLEY; DUNAIF, 1990).

## 1.8 Obesidade

Outro sinal importante que se associa à SOP é a obesidade. Cerca de 50% das pacientes com SOP têm algum grau de obesidade, o que representa incidência 30% maior do que a encontrada na população geral (YEN, 1999).

A insulina e os glicocorticóides promovem a lipogênese e participam do controle da lipólise. A lipólise também é regulada por estimulação  $\beta$ -adrenérgica e, ao que parece, as pacientes com SOP apresentam alterações no receptor  $\beta$ 2 adrenérgico ( $\beta$ 2 adrenoceptor) que prejudicam a ação das catecolaminas, alterando a lipólise e facilitando o acúmulo de gordura (EK *et al.*, 1997). Podem induzir atividade simpática compensatória, levando ao aumento da resistência insulínica, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo.

As evidências indicam que a disfunção adrenérgica poderia participar no desenvolvimento da SOP (EK *et al.*, 1997; YEN, 1999).

As obesas tendem a ser mais hirsutas e a apresentar distúrbios mais intensos no ciclo menstrual (AZIZ, 1989; DUNAIF *et al.*, 1990). Para alguns autores, a obesidade tem relevante papel no desencadeamento e na perpetuação do hiperandrogenismo (LOBO; CARMINA, 1997). Kiddy *et al.* (1991) referenciaram níveis de SHBG mais baixos e de testosterona mais elevados em pacientes obesas com SOP do que em magras também portadoras dessa síndrome.

### **1.9 Acantose nigricans**

A acantose nigricans é uma papilomatose, epidermóide, com hiperpigmentação. A pele torna-se aveludada, verrucosa e hiperpigmentada. É geralmente observada ao redor da nuca e axila. Está presente em cerca de 50% das mulheres obesas com SOP (DUNAIF *et al.*, 1987). Os fatores que induzem a lesão não estão completamente esclarecidos, mas sabe-se que há participação de insulina, do IGF-1, do fator de crescimento epidermóide e talvez da testosterona (BARBIERI, 1994; SPEROFF; FRITZ, 2005). Como diversas moléstias metabólicas foram associadas à *acanthosis nigricans*, isto pode ser um indicador de resistência à insulina, mas não de hiperandrogenismo (DUNAIF *et al.*, 1990).

### **1.10 Repercussões clínicas**

Os principais efeitos secundários determinados pela SOP são decorrentes das alterações endócrino-metabólicas que compõem a síndrome. Esses efeitos podem, por sua vez, trazer importantes repercussões em longo prazo. As principais alterações são a elevação dos níveis estrogênicos, o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia.

A resistência insulínica presente na SOP aumenta a necessidade de produção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. Em muitos casos ocorre a deterioração dessas células, que podem passar a não conseguir suprir as necessidades de insulina, ocasionando um quadro de intolerância à glicose e

até diabetes *mellitus* tipo 2 (GUZICK, 1999). Dahlgren *et al.* (1992) encontraram prevalência de diabetes tipo 2 em 15% de pacientes obesas com SOP e alteração na relação cintura/quadril. Já no grupo de pacientes magras com SOP, essa prevalência foi de 2,3%.

Legro *et al.*, (1999) acompanharam 255 pacientes com SOP e afirmaram que um terço delas tinha intolerância à glicose e 7,5% exibiam diabetes tipo 2. Nesse estudo, a prevalência de intolerância à glicose nas pacientes magras foi de 5%, enquanto que apenas 2% tinham diagnóstico de diabetes tipo 2 bem estabelecido.

Ainda em 1999, Ehrman *et al.* estudaram 122 pacientes com SOP e referiram prevalência de 33% de intolerância à glicose e 10% de diabetes tipo 2. Além disso, enfatizaram que nas pacientes com história familiar de diabetes essas taxas eram mais altas.

Em estudo publicado por Benitez *et al.* (2001) com 120 mulheres - 60 portadoras da síndrome e 60 normais -, concluiu-se que cerca de 60% das acometidas pela SOP tinham resistência insulínica, predispondo à doença coronariana e diabetes tipo 2 prematuramente, e que a existência de alterações metabólicas em familiares de mulheres com SOP era 2,7 vezes maior quando comparadas a familiares de mulheres normais.

Sir-Petermann *et al.* (2002) chegaram a conclusão semelhante avaliando 320 mulheres, sendo 200 parentes de portadoras da SOP e 120 parentes de mulheres saudáveis em que a incidência de resistência à insulina e diabetes tipo 2 foi 1,8 vez maior nos parentes de portadoras da síndrome.

Uma pesquisa em 267 mulheres portadoras de SOP feita por Carmina e Lobo (2004) utilizando vários critérios para detecção de resistência insulínica (insulina de jejum, relação glicose/insulina, HOMA, QUICKI) ressaltou variações de 65 a 79%, mais pronunciado nas obesas com resistência à insulina, entre 77 e 95%. Usando os cálculos de HOMA e QUICKI, é diagnosticado percentual mais alto de pacientes.

A prevalência de resistência insulínica é de 64% nas pacientes portadoras de SOP, que tinham aspectos clínicos mais relevantes na investigação de 271 mulheres com SOP e 260 mulheres normais (AZZIZ, 2005). Soares *et al.* (2008) apresentaram trabalho feito com 102 mulheres brasileiras em 2008 para avaliar a prevalência de síndrome metabólica e

concluíram que a prevalência em mulheres de peso normal é de 3,2%; naquelas com sobrepeso é de 19,2% e em obesas é 52,3%, levando as brasileiras com SOP a risco aumentado de diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares.

Além disso, essas mulheres evidenciam mudanças desfavoráveis no sistema hemostático, com aumento nas concentrações dos fatores inibidores da ativação do fibrinogênio e de plasminogênio (PAI-1), levando-as a risco mais alto de infarto do miocárdio (DAHLGREN; JANSON, 1994). Talbott *et al.* (2000) afirmam que mulheres portadoras de SOP têm níveis séricos de PAI-1 mais altos. Wild (2002) e Wild e Lorentz (2007) indicam o aumento dos fatores de risco associados à SOP para doenças cardiovasculares.

Estudos prospectivos não-randomizados com portadoras de SOP revelam aumento dos níveis séricos de triglicérides, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol (TALBOT *et al.* 1995; WILD *et al.*, 1985). Legro, Kunselman e Dunaif (2001) relataram aumento das taxas LDL e lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol. Outro fator de risco cardiovascular que tem sido associado à SOP é a hipertensão, já que o grupo de mulheres portadoras dessa anormalidade endócrino-metabólica é propenso devido à obesidade e à hiperinsulinemia (DAHLGREN *et al.*, 1992).

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono é um fator de risco cardiovascular com incidência aumentada na SOP. Vgontzas *et al.* (2001) identificaram, em 53 mulheres com SOP e insulino-resistentes e 452 controles saudáveis, 17% de apnéia nas portadoras de SOP e somente 0,6% nas mulheres normais. Concluíram ser a apnéia uma manifestação endócrino-metabólica anormal, com maior prevalência nas mulheres com SOP insulino-resistentes. Gopal *et al.* (2002) sugeriram incidência de 69% da síndrome de apnéia obstrutiva do sono ao investigarem 23 mulheres portadoras de SOP.

Diversos fatores de risco de câncer de endométrio têm sido aventados, como idade, nuliparidade, hipertensão, diabetes *mellitus*, ação estrogênica não antagonizada por progesterona, menopausa tardia e irradiação. A disfunção ovariana como SOP com ação estrogênica sem oposição progestacional em mulheres jovens está associada a câncer endometrial (DAHLGREN *et al.*, 1991). Estudo prospectivo de Cheung (2001) com 56 mulheres portadoras de SOP referiu hiperplasia endometrial em 20

pacientes, estando cinco delas com citologia atípica. Gadducci *et al.* (2005) confirmaram o aumento da prevalência de câncer endometrial em portadoras de SOP, acrescentando não existirem, até aquela data, dados ou metanálises que possam estimar qual o aumento do risco relativo de câncer de endométrio nessas mulheres.

Navaratnarajah, Pillay e Hardman (2008) estabeleceram não haver dados indicando aumento na incidência ou na mortalidade por câncer de endométrio em portadoras de SOP e que os riscos de aumento da doença estão associados a fatores como: obesidade, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e anovulação crônica.

Em relação ao câncer de mama e de ovário, Balen (2001) e Gadducci *et al.* (2005) comentam não existirem dados na atualidade que possam inferir associação entre a doença e a SOP.

A osteoporose já foi citada como outra complicação associada à SOP, contudo, muito pouco é conhecido sobre a taxa de fratura e o desenvolvimento de ossos quebradiços em mulheres com SOP. As aferições de massa óssea parecem não terem sido realizadas de forma extensiva na SOP. Prior *et al.* (1990) demonstraram massa óssea menor em episódios de ciclos anovulatórios. A massa óssea era também menor em mulheres com fase lútea curta. De forma surpreendente, mesmo que somente uma fase lútea curta fosse observada por ano, a massa óssea era ainda assim inferior em comparação a controles normais. Yuksel *et al.* (2001) analisaram 28 mulheres portadoras de SOP comparando-as com 11 mulheres normais; Noyan, Yucel e Sagsoz (2004) avaliaram 29 mulheres com SOP comparadas a 17 saudáveis. Os autores chegaram a conclusões semelhantes, em que não se verificam diferenças na densidade mineral óssea em mulheres com SOP em relação a mulheres com saúde normal.

A ocorrência de abortamento de repetição em mulheres portadoras de SOP foi pesquisada por Seagle *et al.* (1988), propondo incidência de 82% nas mulheres com SOP e 18% nas mulheres normais. Jakubowicz *et al.* (2002) destacaram taxas de perdas gestacionais precoces de 41,9% entre 31 mulheres com SOP, três a quatro vezes mais altas que as da população geral, estimada em 10 a 15%. Em 2003, Diejomaoh *et al.*, em estudo prospectivo sobre perdas gestacionais em 20 mulheres com SOP, chegaram a taxas de

perdas precoces recorrentes em torno de 65%, preconizando ser a SOP um fator que resulta em falhas reprodutivas importantes.

Antilla *et al.* (1998), também em estudo prospectivo, avaliaram 61 mulheres não-grávidas, sendo 31 que tiveram diabetes gestacional e 30 que não tiveram diabetes na gravidez, todas com teste de tolerância à glicose normal. Verificaram que nas mulheres com diabetes gestacional a constatação de ovários policísticos foi de 44% contra 2% no grupo-controle, sugerindo que as mulheres portadoras de SOP têm risco aumentado de diabetes gestacional.

Em outro estudo prospectivo, Radon *et al.* (1999), em 22 mulheres com SOP e 66 normais, registraram 41% de diabetes gestacional no grupo com SOP e 3% no grupo-controle, além de 22,5% de pré-eclampsia no grupo com a síndrome. Vollenhoven *et al.* (2000) e Glueck *et al.* (2002), entre 72 mulheres com SOP, referenciaram diabetes gestacional em 26% delas.

Uma das complicações em longo prazo de grande importância na SOP é a síndrome metabólica que, segundo os critérios do Consenso da *International Diabetes Federation* (ALBERT; ZIMMET; SHAW, 2000), é a existência de dois entre quatro critérios: obesidade central definida por relação cintura/quadril maior que 88 cm ou IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup>; resistência insulínica; hiperinsulinemia (com glicose de jejum maior que 100 mg/dL ou diabetes tipo 2) ou dislipidemia com aumento de triglicérides (superior a 150 mg/dl) e baixa de HDL colesterol (inferior a 40 mg/dL); e elevação da pressão arterial acima de 130 x 85 mmHg. A alta prevalência da síndrome metabólica nas mulheres portadoras de SOP com elevação do LDL colesterol causando evidentes efeitos cardiovasculares foi demonstrada por Diamanti-Kandaris e Argyrakopoulou (2007). No Brasil, Costa, Viana e Oliveira (2007), estudando 46 mulheres portadoras da SOP e 44 mulheres saudáveis, salientaram prevalência de 32,6% da síndrome metabólica no grupo de mulheres com SOP e 9,1% no grupo de mulheres saudáveis.

### **1.11 Diagnóstico**

Diversas propostas foram feitas para se proceder ao diagnóstico da SOP, passando de um diagnóstico clínico até a necessidade de diversos

exames complementares para outros (BALEN; MICHELMORE, 2002). Desde a publicação do Consenso de Rotterdam de 2003, tem-se estabelecido que para o diagnóstico da SOP devem estar presentes dois dos três seguintes critérios:

- oligo ou anovulação;
- sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo;
- ovários policísticos (12 ou mais folículos em cada ovário medindo 2 a 9 mm de diâmetro médio e/ou aumento de volume ovariano > 10 cc).

Além desses critérios, faz-se necessária a exclusão de outras doenças como hiperplasia congênita de supra-renal, hiperplasia adrenal não-clássica, tumores secretores de andrógenos, síndrome de *Cushing*, síndromes de resistência grave à insulina, síndrome HAIR-AN e o uso de altas doses de andrógenos exógeno. O Consenso também estabeleceu os critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica nas mulheres com ovários policísticos. A presença de três dos cinco critérios define a síndrome:

- obesidade abdominal (cintura > 88 cm);
- triglicérides acima de 150 mg/dL;
- HDL colesterol < 50 mg/dL;
- pressão sanguínea maior ou igual a 130 x 85 mmHg;
- glicose de jejum de 110 a 126 mg/dL e após duas horas do teste de tolerância oral à glicose com 75 g de dextrosol, valores entre 140 e 199 mg/dL.

Em 2006, Hassa, Tanie e Yildiz compararam as características clínicas e laboratoriais de mulheres portadoras da SOP, com base nos critérios do Consenso de Rotterdam, e concluíram existir aparente correlação linear entre IMC e níveis de insulina e que mulheres não-portadoras de SOP, mas com sinais ou sintomas de oligo/anovulação ou hirsutismo, tinham ambiente endócrino mais favorável, porém deveriam permanecer em vigilância para avaliarem-se os efeitos adversos de curto e longo prazo que talvez ocorressem.

## 1.12 Tratamento

O tratamento deve ser individualizado e dependerá do desejo ou não de gravidez. Se a infertilidade for a maior preocupação, métodos para induzir a ovulação serão o principal objetivo da terapia. Se a infertilidade não for o principal problema, o tratamento é ainda altamente recomendado na SOP, devido aos fatores de risco subjacentes como hiperlipidemias, hiperglicemia e neoplasias.

Segundo o Consenso do ESHRE/ASRM publicado em 03/2008, deve ser dada ênfase à mudança no estilo de vida especialmente nas mulheres com sobrepeso (IMC > 28) para prática de exercícios físicos com controle alimentar, redução do consumo de álcool e de tabagismo. Tanto a hiperinsulinemia quanto o hiperandrogenismo podem ser reduzidos com a perda de peso, que deve ser de mais de 5% do peso inicial (KIDDY *et al.*, 1992; PASQUALI *et al.*, 1989).

As pacientes com SOP, história de infertilidade por anovulação crônica e desejo de engravidar necessitam de drogas indutoras da ovulação. O tratamento de primeira linha já há muito utilizado e recomendado pelo Consenso é o citrato de clomifeno (CC), sintetizado em 1956 e incluído em estudos clínicos em 1960, sendo aprovado para uso em 1967 (DICKEY; HOLTKAMP, 1996; GRENNBLATT, 1961). É um agente não-esteróide ativo por via oral, com fraco efeito estrogênico distantemente relacionado ao dietilestilbestrol. O CC, por ter estrutura similar ao estrogênio, compete com o estradiol pela ocupação dos receptores de estrógenos no hipotálamo e na hipófise anterior. O eixo hipotalâmico-hipofisário considera que a concentração estrogênica na circulação está baixa porque a percepção encontra-se obscurecida, então o mecanismo neuroendócrino para secreção do GnRH é ativado com liberação das gonadotrofinas na hipófise anterior. A ovulação que ocorre pelo uso de CC é uma manifestação das alterações hormonais e morfológicas produzidas pelos folículos em crescimento, estimulando uma seqüência de eventos característicos de um ciclo normal (SPEROFF; FRITZ, 2005).

O retorno a ciclos ovulatórios ocorre em cerca de 80 a 90% dos casos e aproximadamente 40 a 50% das pacientes apresentam gravidez num período de até seis meses (GYSLER *et al.*, 1982). Em mulheres sem qualquer

outro fator de infertilidade, a taxa de fecundidade fica em torno de 22%, sendo semelhante às aquelas observadas em casais férteis (SPEROFF; FRITZ, 2005).

O CC é administrado em doses que variam de 50 a 250 mg/dia durante cinco dias, cuja maioria das mulheres responde à dose de 50 mg (52%) ou 100 mg (22%), devendo ser individualizada de acordo com a resposta de cada paciente (GORLITSKY; KASE; SPEROFF, 1978; GYSLER *et al.*, 1982).

O início do tratamento pode variar do segundo ao quinto dia do ciclo, de acordo com o desejo de se obter indução mono ou multifolicular, isto é, quanto mais precoce o início do uso, maior a quantidade de folículos seqüestrados para a foliculogênese. O pico de LH surge sete a 10 dias após o uso do último comprimido (WU, 1977).

O clomifeno reduz significativamente o muco cervical (ACHARYA *et al.*, 1993), o que Roumen (1997) sugere ser com doses superiores a 100 mg/dia. Sobre o endométrio, Dehbashi *et al.* (2003) afirmam que o CC afeta o endométrio na fase proliferativa tardia, mas não no meio da fase secretória. Haritha e Rajagopalan (2003) defendem que os ciclos induzidos por CC apresentam diferentes padrões de crescimento folicular, endometrial e dos níveis de estradiol quando comparados a ciclos espontâneos. Estas ações apresentam implicações potencialmente negativas sobre a implantação e desenvolvimento embrionário inicial (DOCKE, 1971). O CC é a medicação considerada de primeira linha para o tratamento das desordens ovulatórias classificadas como grupo II (disfunção hipotalâmico-hipofisária) da Organização Mundial de Saúde (OMS) - (CLINICAL GUIDELINE -2004).

Cerca de 20% das mulheres não respondem com ovulação ao tratamento com CC, mesmo em doses maiores da medicação (SPEROFF; FRITZ, 2005), sendo chamadas clomifeno-resistentes.

### **1.12.1 Associações medicamentosas**

Quando não existe resposta ao tratamento com o CC de forma isolada, algumas alternativas têm sido propostas para tentar a indução da ovulação. Pode-se tentar associação medicamentosa ou substituição por

gonadotrofinas. Essas últimas apresentam eficácia superior, mas, devido ao seu mais alto custo e necessidade de monitorização mais freqüente e mais cuidadosa pelo risco de gemelaridade e síndrome de hiperestímulo ovariano, tendem a ser usadas como alternativa mais tardia.

A associação do CC com dexametasona foi proposta por Lobo *et al.*, em 1982, demonstrando elevação nas taxas de ovulação e gravidez de 90 e 53%, respectivamente. Altos níveis de testosterona têm sido associados a prolongamento da fase folicular e diminuição da fase lútea.

Após o uso de glicocorticóides, foi constatada a queda dos níveis de testosterona livre na fase folicular precoce, levando à adequada maturação e aumento da fase lútea (BARDIN; HEMBREE; LIPSETT, 1968; HORTON; NEISLER, 1968; KIM; ROSENFELD; DUPON, 1976; RODRIGUES-RIGOU *et al.*, 1979). A efetividade dos glicocorticóides, porém, pode ser devida à sua habilidade para suprimir andrógenos de origem adrenal ou ovariana (KIRSCHNER; ZUCKER; JESPERSEN, 1976; MAROULIS, 1981; RITTMASER; LORIAUX; CUTLER JR, 1985).

Parsanezhad *et al.* (2002) acompanharam 230 mulheres inférteis que apresentavam ovários policísticos e DHEAS normal e que falharam no protocolo de indução com CC. Associando CC em esquema de cinco dias com 2 mg de dexametasona entre os dias cinco e 14 do ciclo menstrual, obtiveram como resultado 88% de ovulação contra 20% do grupo-controle e 40% de gestações contra 4% do grupo-controle. O mecanismo de ação dos glicocorticóides permanece incerto, mas parece envolver mais que uma simples supressão de andrógenos, incluindo possibilidades de efeito direto no desenvolvimento dos oócitos e efeitos indiretos nos fatores de crescimento intrafoliculares e citocinas, que podem agir sinergicamente com o FSH (KEAY; JENKINS, 2003).

Pacientes clomifeno-resistentes com hirsutismo ou com altas concentrações de DHEAS podem se beneficiar desse esquema de tratamento (HOFFMAN; LOBO, 1985). Pode ser utilizada a prednisolona na dose de 5 mg/dia ou dexametasona com 0,5 a 2,0 mg/dia, à noite ao deitar, com início no terceiro dia do ciclo até o 14º dia, associadas ao CC pelo período máximo de três a seis ciclos (PARSANEZHAD *et al.*, 2002).

A associação de bromoergocriptina nos casos em que houver níveis normais de prolactina é bastante discutida. Recente trabalho de Parsanezhad *et al.*, publicado em 2002, em que foram tratadas pacientes clomifeno-resistentes com 150 mg/dia de CC do quinto ao nono dia do ciclo, associados a 7,5 mg de bromoergocriptina diariamente, não demonstrou melhora nas taxas de ovulação em relação ao clomifeno isolado.

Por outro lado, pacientes hiperprolactinêmicas anovulatórias tratadas unicamente com bromoergocriptina têm 80% de resultados ovulatórios e gestacionais. Quando não se consegue ovulação com este tratamento, pode-se acrescentar o CC aos esquemas usuais (SPEROFF; FRITZ, 2005).

A metformina é uma biguanida empregada pela primeira vez no tratamento da SOP por Velasquez *et al.*, em 1994, com o intuito de melhorar a resistência insulínica.

A união entre os distúrbios da ação da insulina e a SOP foi inicialmente destacada em 1980 (BURGHEN; GIVENS; KITABCHI, 1980). Subseqüentemente, outros estudos têm mostrado que a resistência à insulina é um aspecto importante na síndrome, principalmente em mulheres obesas (CHANG *et al.*, 1983; NESTLER; JAKUBOWICZ, 1997).

A metformina exerce efeito terapêutico sem aumentar as taxas de insulina que pode estar associada à redução das concentrações de insulina periférica em pacientes hiperinsulinêmicos (BAILEY, 1992) e causa elevação dos receptores carreadores de insulina devido principalmente ao aumento do número de *sítes* de carreadores de baixa afinidade (BAILEY, 1992; 1993). Além disso, possui ação em nível pós-receptor, elevando a concentração dos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT 4) na membrana das células responsivas à insulina, aumentando o transporte de glicose que ocorre por difusão facilitada graças a esses transportadores (GALUSKA *et al.*, 1994).

Outro importante efeito relacionado ao uso da metformina é a melhora do perfil lipídico das pacientes diabéticas, pois ocorre diminuição dos níveis de triglicérides, colesterol total, LDL colesterol, VLDL colesterol. Alguns autores sugerem que ocorre elevação dos níveis de HDL colesterol (BAILEY; NATTRAS, 1988) e também a redução da oxidação dos ácidos graxos, sem necessariamente alterar as concentrações plasmáticas de ácidos graxos não-esterificados (RICCIO *et al.*, 1991). Além disso, essa droga está relacionada

com o aumento de fibrinólise e a diminuição da concentração da enzima inibidora do ativador de plaminogênio (PAI 1), contribuindo para a diminuição da ocorrência de eventos trombóticos e, logo, de episódios de infarto (NAGI; YUDKIN, 1993).

Em 1999, tutorial publicado por Gandar, Spizzo e Collin demonstrou que a utilização de metformina leva à redução da hiperinsulinemia e dos níveis de androgênios circulantes, criando condições favoráveis para a ação do citrato de clomifeno e levando a altas percentagens de ovulações e gestações.

Com este raciocínio, a indução da ovulação ou a associação para os casos de resistência ao CC com a metformina começou a ser mais bem avaliada e vem sendo utilizada para reduzir a insulina de mulheres com SOP que são insulino-resistentes e hiperinsulinêmicas em função da falha dos receptores de insulina e são freqüentemente virilizadas (KAHN *et al.*, 1976). Conseqüentemente, pode interferir no metabolismo dos andrógenos ovarianos (BARBIERI; RYAN, 1983; BURGHEM; GIVENS; KITABCHI, 1980; CHANG *et al.*, 1983; DUNAIF *et al.*, 1988; FLIER *et al.*, 1985; STUART *et al.*, 1987; TAYLOR *et al.*, 1982). Com a redução dos níveis de insulina, alguns fatores de mau prognóstico em longo prazo podem ser evitados, como as dislipidemias e a obesidade, muito freqüentes nesses casos (DAVINSON, 1998). Diversos estudos avaliaram o uso da metformina associada à SOP para o tratamento da anovulação.

Velásquez *et al.* (1994) investigaram 26 pacientes, obesas ou não, todas com ciclos irregulares e que fizeram uso de metformina 500 mg três vezes ao dia, por oito semanas. Ao final desse período, constatou-se diminuição significativa dos níveis de insulina, androgênios e LH. Nesse estudo ocorreram três gestações espontâneas e algumas pacientes (n=7), que continuaram a fazer uso desta medicação, mesmo após o término do trabalho, restabeleceram a ciclicidade menstrual.

Há que se mencionar que as alterações documentadas após o uso da metformina foram mais pronunciadas nas pacientes obesas do que nas magras. Crave *et al.* (1995), em um estudo duplo-cego randomizado, avaliaram se a metformina acrescentaria algum benefício a pacientes obesas, hirsutas e hiperandrogênicas que faziam dieta com baixas calorias e gorduras (1.500 calorias/dia com 30% de gordura). Por quatro meses 24 pacientes fizeram dieta

e usaram metformina 850 mg duas vezes ao dia ou placebo. Esse estudo apurou que uma dieta pobre em calorias e gorduras é efetiva em diminuir o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia nessas pacientes e que a metformina não acrescentou benefício algum. Os autores também atribuem este achado a um possível mecanismo diferente de hiperinsulinemia nessas pacientes.

Açbay e Guindogdu (1996) acompanharam 16 mulheres insulino-resistentes com SOP que fizeram uso de metformina ou placebo, sendo cada grupo composto de oito pacientes. Todas elas eram obesas e tinham hiperinsulinismo, hiperandrogenismo e dislipidemias. A dose de metformina administrada foi de 850 mg, duas vezes ao dia, pelo período de 10 semanas. O placebo foi utilizado da mesma forma, porém, durante oito semanas. O resultado final foi comparado com o de um grupo-controle composto de 20 mulheres saudáveis e com as mesmas características físicas, contudo, não-portadoras de SOP, sendo também observadas suas alterações bioquímicas e metabólicas. Constatou-se que, após esse período de medicação, 95,7% das pacientes restabeleceram ciclicidade menstrual normal (27 a 35 dias de intervalo entre as menstruações). Quatro engravidaram e 13 obtiveram níveis de progesterona considerados por esses autores como ovulatórios (3,1 a 28 ng/mL). Verificaram-se significativas alterações nas concentrações séricas de testosterona livre, LH e insulina.

Nestler e Jakubowicz (1996) analisaram 24 mulheres obesas, não-diabéticas e portadoras de síndrome dos ovários policísticos, durante quatro a oito semanas. Elas fizeram uso da metformina na dose de 500 mg três vezes ao dia. Encontrou-se redução significativa das concentrações séricas de insulina e testosterona.

Esses mesmos pesquisadores, no ano seguinte, acompanharam um grupo de 19 mulheres magras, não-diabéticas, por quatro a seis semanas, que fizeram uso de metformina na mesma dosagem. Verificaram também que, mesmo nessas pacientes, a metformina é capaz de combater o hiperandrogenismo por reduzir a resistência insulínica periférica (NESTLER; JAKUBOWICZ, 1997).

Entretanto, Ehrman *et al.* (1997), estudando os efeitos da metformina na resistência insulínica e na esteroidogênese ovariana em mulheres obesas portadoras de SOP, não obtiveram os mesmos resultados animadores. Após

12 semanas de uso dessa biguanida na dosagem de 850 mg três vezes ao dia, não foi detectada qualquer melhora, tanto nos níveis de androgênios séricos quanto de insulina.

Em um outro trabalho, também de 1997, Velásquez, Acosta e Mendoza investigaram 16 pacientes obesas, após o uso da metformina 500 mg, três vezes ao dia, por oito semanas. Descreveram alterações significativas nas concentrações de testosterona livre e de insulina. Não houve alterações significativas no índice de massa corporal. Sinais clínicos da SOP, como hirsutismo e irregularidade menstrual, não foram avaliados.

Jakubowicz *et al.* (1998) realizaram estudo prospectivo randomizado durante 35 dias em 61 pacientes obesas portadoras de SOP; 35 usaram metformina 500 mg três vezes ao dia e 26 usaram placebo. Foi constatada ovulação em 34% do grupo que usou metformina e em 4% do grupo que usou placebo. Acrescentou-se citrato de clomifeno na dosagem de 50 mg/dia por cinco dias e no final de 53 dias 90% das pacientes ovularam.

Em 1998, Koinuven *et al.* publicaram os resultados de seu estudo com 12 pacientes obesas com SOP que fizeram uso da metformina na dosagem de 500 mg três vezes ao dia durante quatro a seis meses. Registraram melhora na ciclicidade menstrual, apesar de não terem sido encontradas alterações nos níveis de insulina e do IMC.

Considerando os efeitos metabólicos e endócrinos da metformina, Morin-Papunem *et al.* (1998a; 1998b) avaliaram efeitos metabólicos e endócrinos da metformina administrada a 20 mulheres obesas portadoras de SOP, na dosagem de 500 mg três vezes ao dia por quatro a seis meses. Verificaram a regularização do ciclo em 68,8% destas e redução significativa dos níveis de testosterona. Não houve alterações no hirsutismo e IMC.

Diamanti-Kandarís *et al.* (1998) estudaram 60 pacientes obesas portadoras de SOP que fizeram uso de metformina 850 mg duas vezes ao dia por seis meses. Informaram aumento das concentrações de SHBG, com redução dos androgênios séricos. Durante o tratamento, duas pacientes engravidaram espontaneamente e sete apresentaram regularização dos ciclos menstruais.

O uso de metformina foi pesquisado por De Leo *et al.* (1999) em 20 pacientes previamente resistentes ao citrato de clomifeno e que iriam se

submeter à indução da ovulação com FSH. Esses autores relataram redução dos níveis de insulina acompanhada de redução dos níveis de testosterona, o que levou ao crescimento folicular ordenado melhor nas pacientes que utilizaram metformina e FSH em relação àquelas que fizeram uso apenas do FSH.

Foram seguidas 14 pacientes com SOP que fizeram uso de metformina por 30 a 32 dias (LA MARCA *et al.*, 1999). A ovulação foi documentada em duas mulheres e os níveis de testosterona livre foram reduzidos enquanto os níveis de SHBG se elevaram. As atividades das enzimas 17  $\alpha$ -hidroxilase e 17,20 liase foram comprovadamente diminuídas pelos cálculos das razões entre a 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona com progesterona e entre a androstenediona e a 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona, respectivamente. A esteroidogênese dessas pacientes foi avaliada após estímulo de ACTH com e sem o uso de metformina. Nas pacientes que fizeram uso de metformina manifestou-se redução da esteroidogênese da glândula supra-renal, sugerindo a ação da insulina nesse nível.

Pirwany *et al.* (1999) avaliaram 20 pacientes obesas, oligomenorréicas, hiperinsulinêmicas e hiperandrogênicas antes e após o uso de metformina pelo período de oito semanas e informaram que a frequência das ovulações aumentou em relação ao observado anteriormente. Houve, também, redução dos níveis de LH e testosterona.

Três casos de SOP com infertilidade foram mencionados por Seale, Robinson e Neal (2000): o primeiro com hiperandrogenismo, resistência à insulina e *acanthosis nigricans*, com vários tratamentos anteriores com citrato de clomifeno; o segundo com hipertensão, hiperlipidemia, intolerância à glicose e anovulação; o terceiro com diabetes tipo 2 sem controle glicêmico. Após serem medicadas com metformina, restabeleceram ciclos menstruais e conceberam.

O mais longo estudo sobre a utilização da metformina na SOP é atribuído a Moguetti *et al.* (2000), com 23 pacientes que fizeram uso desta droga ou de placebo pelo período de seis meses. Posteriormente, 18 destas se juntaram a outras 14 novas pacientes para continuarem a utilização de metformina, dessa vez num estudo aberto, por 11 meses. Observou-se a

regularização do fluxo menstrual em 50% das pacientes. Os níveis de insulina sofreram significativa redução, bem como os níveis de testosterona livre. Não se constataram mudanças no grupo com placebo. Esses achados também foram encontrados no grupo que continuou o uso de metformina por maior período.

De Leo *et al.* (2000) administraram metformina por 30 a 32 dias a pacientes com SOP. Encontraram, após esse período, redução nos níveis séricos de insulina e testosterona livre, bem como aumento da SHBG. Observou-se elevação não-significativa dos níveis de IGF-I e da IGFBP-I, contudo, a relação entre IGF-I/IGFBP-I diminuiu significativamente.

Hormônio gonadotrofina coriônica (hCG) foi usado em 11 pacientes com SOP antes e após a utilização de metformina por 30 a 32 dias, por La Marca *et al.* (2000). Os níveis de insulina e testosterona livre diminuíram enquanto o de SHBG elevou-se. As dosagens séricas de 17-hidroxiprogesterona, em resposta ao estímulo de hCG, foram bem menores após a utilização da metformina, demonstrando que esta droga reduz a estimulação da atividade da enzima citocromo P450 17  $\alpha$  característica da SOP.

Ao avaliar 39 pacientes com SOP, hiperinsulinêmicas que fizeram uso de metformina por 12 semanas, Kolodziejczyk *et al.* (2000) depararam com diminuição nos níveis de insulina e testosterona livre, aumento da SHBG, diminuição do IMC e da relação cintura/quadril. Houve regulação do ciclo menstrual, diminuição da acne e do hirsutismo. A resposta foi melhor em pacientes que apresentavam níveis prévios mais elevados de testosterona. Não houve alteração nas dosagens de LH e FSH. As pacientes com níveis séricos elevados de DHEAS tiveram resultados piores em relação ao retorno da ciclicidade menstrual, mudança no hirsutismo e aumento da IGF-I após o final do tratamento.

Em nosso meio, Sabino (2000) apresentou estudo clínico duplo-cego randomizado no qual 22 pacientes portadoras de SOP fizeram uso de metformina, 850 mg de 12/12 horas, ou placebo, pelo período de três meses. O autor observou retorno dos ciclos menstruais em 90% das pacientes que utilizaram metformina.

Pacientes portadoras de SOP foram seguidas durante seis meses por Maciel (2000), que as dividiu em quatro grupos de obesas e magras que usaram placebo ou metformina. O autor concluiu que os níveis de testosterona e androstenediona foram reduzidos significativamente nas pacientes magras que fizeram uso de metformina. Esses resultados não foram obtidos nas pacientes obesas. Os níveis de insulina também foram reduzidos tanto em pacientes obesas quanto em magras, além disso, houve melhora na ciclicidade menstrual, porém sem significância estatística.

Após tratamento com metformina em 43 pacientes portadoras de SOP com ciclos amenorréicos, Gluek *et al.* (2001) ressaltaram redução dos níveis de insulina e testosterona e que 91% delas voltaram a menstruar.

O estudo duplo-cego de El-Biely e Habba (2001) dividiu em dois grupos 90 mulheres portadoras de SOP e com idade média de 26 anos e IMC médio de 29 kg/m<sup>2</sup>. O primeiro grupo fez uso de citrato de clomifeno associado à metformina 500 mg três vezes ao dia e o segundo utilizou placebo também associado ao citrato de clomifeno por seis meses. A taxa de gravidez aumentou no grupo que utilizou a metformina associada ao citrato de clomifeno.

Em 2001, Indu *et al.*, em estudo prospectivo randomizado com 100 pacientes portadoras de SOP não-obesas (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) e com idade entre 18 e 35 anos, avaliaram-nas por quatro meses utilizando, no primeiro grupo: 50 mg de citrato de clomifeno por cinco dias e 1.000 mg de metformina/dia por todo o mês (53 pacientes); no segundo grupo 50 mg de citrato de clomifeno isolado por cinco dias (47 pacientes). O resultado mostrou 58,4% de gravidezes no grupo 1 e 8% de gravidezes no grupo 2. Na avaliação final, foram obtidas altas taxas de gestações em pacientes não-obesas anovulatórias portadoras de SOP com o uso de metformina associada ao citrato de clomifeno, sendo esta a recomendação dos autores como opção de tratamento de primeira linha para esse tipo de pacientes.

Os mesmos autores, em 2002, dividiram 102 mulheres portadoras de SOP, não-obesas (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) em dois grupos de 51 participantes cada, para um período de estudo de seis meses. O primeiro grupo recebeu 50 mg de citrato de clomifeno por cinco dias, associado a 1.000 mg de metformina por dia. O segundo grupo recebeu 50 mg de citrato de clomifeno por cinco dias e placebo todos os dias. Foram observadas taxas de gestação de 47% no grupo

1 e 25,5% no grupo 2, concluindo-se que a co-administração de metformina e citrato de clomifeno resulta em taxas de gestação mais altas que o uso do citrato isolado.

O estudo duplo-cego placebo controlado de Fleming *et al.* (2002) com 92 mulheres portadoras de oligomenorréia e ovários policísticos classificou-as em dois grupos: o grupo 1, com 47 mulheres, recebeu placebo; e o grupo 2, com 45 pacientes, utilizou 850 mg/dia de metformina durante 14 semanas. Verificou-se, no final do tratamento, incidência de ovulação de 23% no grupo 2 e de 13% no grupo 1. O tempo inicial da primeira ovulação foi de 23,6 dias no grupo 2 enquanto no grupo 1 o tempo foi de 41,8 dias, concluindo-se que a metformina melhora a freqüência ovulatória em mulheres com ovários policísticos.

Heard *et al.* (2002), em um estudo de uma série de casos com o objetivo de analisar os resultados gestacionais em 48 pacientes inférteis com anovulação, portadoras de SOP que foram tratadas com metformina isolada ou associada a citrato de clomifeno, relataram que 19/48 pacientes ovularam com uso de metformina isolada e 10/15 ovularam com a associação de metformina/citrato de clomifeno. Um total de 20/48 concebeu em tempo médio de três meses. Observaram os autores que a metformina sozinha em pacientes com SOP resulta em substancial número de gestações e que em período menor que seis meses 69% das que ovularam engravidaram.

Avaliaram-se 21 mulheres inférteis portadoras de SOP, com estudo randomizado no qual o primeiro grupo (11 mulheres) recebeu 1.700 mg/dia de metformina por três meses e o segundo grupo não recebeu metformina (SAHIN *et al.*, 2004). Após três meses foi acrescentado citrato de clomifeno por até seis ciclos, tendo como resultados 74,4% de ovulação no grupo 1 e 61,8% no grupo 2 e taxas de gravidez de 45,5% no grupo 1 e 30% no grupo 2. A conclusão foi que a metformina reduz os níveis de androgênios e diminui a resistência à insulina sem, contudo, aumentar significativamente as taxas de ovulação e gravidez.

Em um grupo de 92 mulheres não-obesas portadoras de SOP com infertilidade primária, Palomba *et al.* (2005) administraram a um grupo A (45 mulheres) 1.700 mg/dia de metformina mais placebo e a um grupo B (47 mulheres) placebo mais CC. Após seis meses de estudo, não foram registradas

diferenças nas taxas de ovulação, mas as taxas de gestação foram mais altas no grupo A que no grupo B (15,1% x 7,2%). Verificou-se que seis meses de uso de metformina são significativamente mais efetivos que seis ciclos de tratamento com citrato de clomifeno na melhora da infertilidade das mulheres anovulatórias não-obesas com SOP.

Um total de 100 pacientes portadoras de SOP foi dividido em dois grupos de estudo por Raja *et al.* (2005). Foi dado a um grupo citrato de clomifeno mais metformina e ao outro grupo citrato de clomifeno isolado, pelo período de seis ciclos, com o objetivo de avaliar taxas de ovulação e gestação. O primeiro grupo exibiu 68% de ovulação e 52,9% de gestação, enquanto no segundo grupo os resultados foram 36% de ovulação e 44% de gestação, o que permitiu a conclusão de que a associação de metformina e citrato de clomifeno aumenta significativamente as taxas de ovulação e gravidez nas pacientes portadoras de SOP.

O estudo randomizado placebo controlado de Tang *et al.* (2006) em obesas (IMC > 30) portadoras de SOP submeteu 69 mulheres à metformina isolada e 74 a placebo por seis meses, mantendo os dois grupos a mesma dieta. No final da pesquisa, perceberam que a metformina não melhora a perda de peso ou a frequência menstrual em mulheres obesas com SOP.

Divididas em dois grupos, 228 mulheres com SOP foram observadas por Moll *et al.* (2006) em estudo multicentrico randomizado: o primeiro grupo, com 111 mulheres, recebeu citrato de clomifeno mais metformina e no outro grupo, com 114 participantes, foi usado citrato de clomifeno mais placebo. As taxas de ovulação no grupo da metformina foram de 64%, comparadas a 72% no grupo placebo, enquanto as taxas de gestação foram de 40% no grupo da metformina e de 46% no grupo placebo. Os autores concluíram que a metformina, quando somada ao citrato de clomifeno, não é efetiva como método primário para indução da ovulação em pacientes portadoras de SOP.

Em 2006, Khorram *et al.* apresentaram estudo prospectivo randomizado com 31 pacientes com SOP e infertilidade, todas obesas com IMC acima de 29 kg/m<sup>2</sup>. As pacientes foram medicadas com citrato de clomifeno ou citrato de clomifeno + metformina por duas semanas. Em pacientes obesas com SOP, duas semanas de tratamento com metformina reduziu significativamente a insulina no soro e a resistência insulínica e

aumentou os níveis de SHBG, resultando em melhora na resposta ao citrato de clomifeno. Sugere esse estudo que esse esquema de tratamento pode ser benéfico para pacientes não complicadas ou para aquelas com intolerância aos efeitos colaterais da metformina.

Resultado de pesquisa publicada em 2006 por Tracher e Jackson em um estudo retrospectivo de análise de casos identificou que 188 pacientes com SOP com período médio de infertilidade de 27 meses e que fizeram uso de metformina por sete meses conseguiram 237 gestações. A metformina foi usada isolada (52%) ou em associação com indutores orais de ovulação, como citrato de clomifeno ou letrozol (34%), gonadotrofinas (3%), reprodução assistida (7,2%) e outros regimes promotores de fertilidade (3,4%). Sugeriu-se que a metformina parece diminuir a taxa de abortamentos espontâneos. Os autores ainda observaram que as co-morbidades da SOP, incluindo obesidade, resistência à insulina e sensibilidade à glicose servem como indicadores do aumento do risco de complicações gestacionais, especialmente diabetes gestacional. Não foi detectado aumento de hipertensão induzida pela gravidez. O índice de partos prematuros foi mais alto. As taxas de anomalias congênitas não se alteraram na SOP nem com o uso de metformina e a SOP não interferiu na lactação.

Lebinger (2007), em estudo publicado em 2007 para avaliar a utilização da metformina nas pacientes portadoras de SOP, concluiu que a metformina pode ser uma droga de primeira escolha para a maioria das pacientes com SOP, se não todas, sendo usada isoladamente ou associada a outros tratamentos.

Um estudo randomizado feito por Legro *et al.* (2007) com 626 mulheres inférteis portadoras de SOP dividiu as pacientes em três grupos: que usou citrato de clomifeno mais placebo, metformina mais placebo e metformina mais citrato de clomifeno, por até seis meses. A taxa de nascidos vivos foi de 22,5% no grupo do citrato de clomifeno; 7,2% no grupo da metformina e 26,8% no grupo de terapia combinada. As taxas de concepção entre os grupos foram significativamente mais baixas no grupo da metformina (21,7%) que no grupo do clomifeno (39,5%). Isso permitiu apreender que o citrato de clomifeno é superior à metformina em conseguir mais sucesso na taxa de nascidos vivos em mulheres inférteis com SOP.

Numa comparação observacional, Neveu *et al.* (2007) acompanharam 154 mulheres portadoras de SOP, alocadas em três grupos. O grupo 1 (56 pacientes) fez uso de citrato de clomifeno isolado; o grupo 2 (57 pacientes) utilizou 1.500 mg/dia de metformin; e no grupo 3 (41 pacientes) empregou-se metformin associada ao citrato de clomifeno. Destacou-se que a metformina é melhor para indução da ovulação que o citrato de clomifeno isolado e se equivalem nas taxas de gestação.

Cataldo *et al.* (2008) publicaram estudo multicêntrico no qual foram avaliadas 418 mulheres portadoras de SOP, que foram divididas em dois grupos com 209 participantes cada. O primeiro grupo recebeu citrato de clomifeno isolado e o segundo grupo citrato de clomifeno mais metformina, pelo período de seis ciclos ou até conseguir gestação. Os resultados mostraram taxas de ovulação de 75% para o grupo do clomifeno isolado e 83% para o grupo da metformina mais clomifeno. A partir do uso da metformina de forma isolada, foi proposto o seu uso em associação ao CC para mulheres que não tiveram resposta ao CC.

A melhora da taxa ovulatória com o uso da metformina só ocorre em certos subgrupos de mulheres, apesar de ter sido observada significativa redução do IMC e dos níveis de testosterona sérica no estudo duplo-cego randomizado de Ng, Wat e Ho (2001). Esses autores medicaram por três meses 20 pacientes inférteis portadoras de SOP clomifeno-resistente, com 500 mg de metformina em três tomadas diárias. Após três meses foi acrescentado citrato de clomifeno na dose de 50 mg por cinco dias a todas as pacientes que não ovularam.

Pacientes portadoras de SOP resistente a citrato de clomifeno (21 mulheres) participaram do estudo randomizado controlado e duplo-cego de Vandermolen *et al.* (2001), usando por sete semanas placebo ou metformina na dose de 500 mg três vezes ao dia e, a seguir, 50 mg de citrato de clomifeno por cinco dias. O grupo da metformina obteve 75% de ovulações contra 27% do grupo placebo e no grupo da metformina 55% conceberam, contra 7% no grupo placebo. Logo, a metformina em mulheres anovulatórias com SOP resistente ao clomifeno aumenta as taxas de ovulação e gravidez.

Estudo prospectivo de Parsanezhad *et al.* (2001), no qual foram selecionadas 41 mulheres portadoras de SOP não-resistente ao citrato de

clomifeno e 41 portadoras de SOP resistente ao citrato de clomifeno, mostrou que as clomifeno-resistentes foram medicadas por seis a oito semanas com 1.500 mg/dia de metformina e com um ciclo do citrato de clomifeno. Os resultados revelaram que 39% das pacientes medicadas com metformina ovularam e 24% conceberam, sugerindo que a metformina melhora as taxas de ovulação e de gravidez.

Kocak *et al.* (2002), em estudo prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado com 56 mulheres portadoras de SOP clomifeno-resistentes, dividiram-nas em dois grupos e usaram por dois ciclos metformina ou placebo. A seguir, utilizaram 50 mg de citrato de clomifeno do terceiro ao sétimo dia do segundo ciclo. Observaram que no grupo da metformina houve significativa queda de testosterona total, níveis de LH, relação LH/FSH e resistência à insulina. Não houve diferenças na relação cintura-quadril, níveis de DHEA S e níveis de insulina de jejum. A indução com citrato de clomifeno resultou em altas taxas de ovulação e espessura do endométrio, maior que no grupo placebo. Notou-se que a metformina melhora não somente o hiperandrogenismo e a resistência insulínica, mas também as taxas de ovulação e taxas de gravidez nas mulheres clomifeno-resistentes portadoras de SOP.

Por três meses, Sturrock, Lannon e Fay (2002), em estudo randomizado duplo-cego placebo controlado, administraram metformina ou placebo associados a clomifeno a 26 mulheres inférteis portadoras de SOP clomifeno-resistente. Ocorreu ovulação em cinco do grupo de 12 usando metformina/ clomifeno e em quatro do grupo de 14 usando placebo/ clomifeno. Gravidezes aconteceram em 3/12 do grupo de metformina e 2/14 do grupo placebo. Concluiu-se que a metformina, na prática clínica, nem sempre é benéfica para mulheres inférteis clomifeno-resistentes com SOP.

Foram avaliadas 28 mulheres portadoras de SOP resistente ao citrato de clomifeno, por Malkawi e Qublan (2002). Os autores dividiram a amostra em dois grupos, sendo um com 16 pacientes que usaram metformina mais citrato de clomifeno e outro que utilizou placebo mais citrato de clomifeno, por até seis ciclos de tratamento. Os resultados salientaram que a taxa de ovulação no grupo que utilizou metformina foi de 68,6% e no grupo placebo 25% e que as taxas de gravidez foram de 56,3% no grupo metformina e 16,6%

no grupo placebo. A conclusão foi que a metformina associada ao citrato de clomifeno aumenta significativamente as taxas de ovulação e gravidez.

Investigando 60 mulheres portadoras de SOP resistente ao uso isolado de citrato de clomifeno, George *et al.* (2003), em estudo controlado e randomizado, avaliaram 30 mulheres que utilizaram metformina por seis meses e, a seguir, receberam citrato de clomifeno; e outras 30 que receberam HMG para indução da ovulação sem uso de metformina prévia. Apurou-se que não houve diferença significativa nas taxas de gravidez entre os dois grupos, sendo, portanto, o tratamento seqüencial com metformina e citrato de clomifeno uma opção segura e efetiva para as mulheres portadoras de SOP clomifeno-resistente.

Para Amin *et al.* (2003), seu estudo randomizado com 46 pacientes portadoras de SOP resistente ao citrato de clomifeno para avaliar resultados de metformin e *drilling* laparoscópico ovariano dividiu as pacientes em dois grupos com 23 mulheres cada. As taxas de ovulação foram de 52,1% com o uso de metformina isolada por seis meses em clomifeno-resistentes *versus* 78,2% em *drilling* ovariano e 56,5% de taxas de gestação no *drilling* com 39,1% nas pacientes que usaram metformina.

Palomba, Oriof e Nardo (2004) apresentaram estudo duplo-cego randomizado comparativo entre uso de metformina e diatermia ovariana laparoscópica em mulheres com sobrepeso portadoras da síndrome dos ovários policísticos resistentes ao citrato de clomifeno. Dividiram-se 120 mulheres em dois grupos em que um recebeu metformina 850 mg/dia por seis meses e o outro utilizou multivitaminas pelo período de seis meses. As taxas de ovulação encontradas foram semelhantes nos dois grupos, mas índices de gestação (21,8 x 13,4%), índice de abortos (9,3 x 29%) e o índice de nascidos vivos (86,0 x 64,5%) foram melhores no grupo que utilizou metformina.

Dois grupos de mulheres (total de 32 pacientes) clomifeno-resistentes foram estudadas por Tasdenir *et al.* (2004). Elas foram divididas em dois grupos. O grupo 1 recebeu metformina 1.700 mg/dia por oito semanas e, a seguir, gonadotrofinas para indução da ovulação; e o grupo 2 usou somente gonadotrofinas, tendo resultado que a dose de gonadotrofinas necessária para indução foi significativamente menor no grupo que utilizou a metformina. Dessa forma, a metformina leva a altas taxas de gestação, diminui a síndrome de

hiperestímulo e os cancelamentos de ciclos, além de reduzir as taxas de gestações múltiplas.

Em esquema curto de 12 dias no qual se utilizou metformina como pré-tratamento ao citrato de clomifeno, Hwu *et al.* (2005) avaliaram em estudo randomizado 80 mulheres portadoras de SOP resistente ao citrato de clomifeno. Divididas em dois grupos de 40 cada, no primeiro empregaram metformina e citrato de clomifeno e no segundo citrato de clomifeno isolado, sem pré-tratamento. Os resultados ressaltaram 42,5% de ovulação e 15% de gestação no grupo que utilizou metformina e 12,5% de ovulação sem gestação no grupo sem metformina. Concluiu-se que 12 dias de pré-tratamento com metformina melhora as taxas de ovulação e gestação em mulheres portadoras de SOP clomifeno-resistente.

Uma revisão da literatura feita por Siebert *et al.* (2006) desde janeiro de 1980 a janeiro de 2005, no qual se incluíram estudos controlados e randomizados utilizando metformina ou placebo com citrato de clomifeno em pacientes portadoras de SOP clomifeno-resistente, referenciou que a adição de metformina nas pacientes resistentes ao citrato de clomifeno é altamente efetiva em conseguir indução da ovulação.

Em 2008, metanálise publicada por Creanga *et al.* pesquisou as bases de dados MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, CENTRAL, COCRANE e da *Food and Drug Administration* restritos aos trabalhos publicados em inglês e conduzidos em humanos. Foram revistos 406 trabalhos e inseridos nos critérios de inclusão 17 deles com 1.639 mulheres. Concluíram, usando as evidências possíveis, que a metformina aumenta as taxas de ovulação e, em combinação com citrato de clomifeno, aumenta as taxas de ovulação e gravidez nas portadoras de SOP.

Estudos da utilização da metformina na SOP foram publicados por Moll, Van Der Venn e Van Wely (2008) numa metanálise cujos critérios de diagnóstico foram do Consenso de Rotterdan. Concluíram os pesquisadores que a metformina mais citrato de clomifeno em mulheres com SOP resistente ao clomifeno isolado leva a altas taxas de nascidos vivos e que é uma opção de tratamento antes da utilização de gonadotrofinas.



## 2 OBJETIVOS

- Avaliar a eficácia do uso do citrato de clomifeno após utilização da metformina no resultado ovulatório de pacientes portadoras de síndrome de ovários policísticos (SOP) não-responsivas à indução primária com citrato de clomifeno.
- Avaliar se o resultado ovulatório advindo da terapia com citrato de clomifeno após uso da metformina resulta em gestações.



## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Desenho do estudo**

Foi realizado estudo longitudinal, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, do qual participaram 67 pacientes com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos (SOP) atendidas no centro de saúde de Governador Valadares. Após se inteirarem da pesquisa, dirimir todas as dúvidas, lerem, discutirem e assinarem o consentimento livre e esclarecido de pesquisa em seres humanos (APÊNDICE A), foram alocadas em um dos grupos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - ETIC 249/05.

### **3.2 Pacientes**

#### **3.2.1 Tamanho amostral**

O cálculo amostral foi realizado com base na expectativa de ovulação de 0,05 no grupo placebo e 0,50 no grupo de estudo, para b de 0,20 (poder de 0,80) e de 0,05 (valor de p) e mostrou a necessidade de 18 pacientes em cada grupo.

#### **3.2.2 Critérios de inclusão**

- Pacientes com desejo de gravidez, em idade reprodutiva de 18 a 35 anos.
- Pacientes não-responsivas à indução primária com citrato de clomifeno.
- Pacientes sem tratamento hormonal prévio nos últimos 60 dias antes do estudo.
- Ausência de fator tubário ou fator masculino para infertilidade.

- Assinatura do termo de consentimento informado após orientação prévia de riscos e benefícios.

### 3.2.3 Critérios de exclusão

- Pacientes portadoras de diabetes, hepatopatias, nefropatias, neoplasias, doenças cardiovasculares, doenças do colágeno, outras endocrinopatias (hiper ou hipotireoidismo, distúrbios de supra-renal, alterações hipofisárias ou hipotalâmicas).

### 3.2.4 Critérios de retirada

- Não comparecimento na data marcada para os exames.
- Informação da não-ingestão adequada dos medicamentos.
- Queixa de algum evento adverso aos medicamentos.
- Desistência do termo de concordância ou consentimento.

## 3.3 Métodos

Pacientes com infertilidade conjugal por anovulação crônica associada à SOP e encaminhadas para participarem do estudo foram submetidas à anamnese completa; exame clínico e ginecológico; medida dos dados biométricos para cálculo do índice de massa corpórea pela fórmula: índice de massa corporal (IMC)=peso/(altura)<sup>2</sup>; relação cintura-quadril medida com fita métrica, sendo que para a medida da cintura foi considerada a menor circunferência entre o gradeado costal e as cristas ilíacas e a medida do quadril como a maior circunferência entre a cintura e as coxas; e avaliação propedêutica complementar. Todos os exames laboratoriais foram realizados no mesmo laboratório e utilizando o mesmo *kit*:

- hemograma;

- perfil lipídico;
- FSH, LH e estradiol no segundo dia do ciclo menstrual, por imunofluorimetria;
- hormônio tireoestimulante (TSH) basal por quimioluminescência;
- tetraiodotironina livre (T4L) por quimioluminescência;
- prolactina de jejum (oito horas) por imunofluorimetria;
- insulina de jejum por imunofluorimetria;
- glicose de jejum método enzimático automatizado;
- transaminase oxaloacética (TGO) método cinética - uv;
- transaminase pirúvica (TGP) método cinética - uv;
- creatinina método picrato sem precipitação;
- testosterona livre (TL) por radioimunoensaio;
- testosterona total (TT) por imunofluorimetria;
- DHEAS por radioimunoensaio;
- colpocitologia cérvico-vaginal;
- histerossalpingografia;
- espermograma com período de abstinência de dois a cinco dias.

Para o diagnóstico de SOP foram considerados os critérios definidos no Consenso de Rotterdam (2003), fazendo-se necessária a presença de dois dos três itens a seguir e exclusão de outras doenças causadoras de anovulação:

- oligo ou anovulação;
- sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo;
- ovários policísticos à ultra-sonografia.

A anovulação com conseqüente assincronia hormonal leva a distúrbios menstruais como amenorréia, oligomenorréia e polimenorréia. A amenorréia foi definida como ausência de fluxo menstrual por período de tempo correspondente ao dos últimos três ciclos ou por seis meses. Os ciclos menstruais foram considerados oligomenorréicos quando apresentavam intervalos acima de 35 dias nos últimos seis meses e polimenorréicos quando os intervalos eram inferiores a 24 dias (RODRIGUES DE LIMA; BARACAT,

1995). Foram considerados ciclos menstruais normais aqueles com intervalos de 25 a 35 dias e com fluxo menstrual de até oito dias de duração.

O hirsutismo foi avaliado de acordo com o índice proposto por Ferriman e Gallwey (1961), que é baseado no nível de crescimento do pêlo em nove diferentes posições do corpo, sendo avaliado de zero a quatro, sendo zero correspondente a praticamente nenhum pêlo e quatro à região completamente coberta de pêlos. Os resultados da avaliação são distribuídos da seguinte forma:

Normal.....: <8  
Hirsutismo leve.....: 8-16  
Hirsutismo moderado:.....: 17-25  
Hirsutismo grave.....: > 26

Foram consideradas hirsutas as pacientes com índice superior a oito.

Para a avaliação bioquímica, foram realizadas dosagens hormonais, tendo todas as coletas sido feitas pela manhã, entre sete e 10 horas, em jejum de 12 horas. Foram dosados os níveis hormonais do hormônio folículo-estimulante (FSH) e de hormônio luteinizante (LH) no segundo dia do ciclo para avaliar relação LH/FSH, testosterona total (TT), testosterona livre (TL), sulfato de dehidroepidrosterona (DHEA-S) e, ainda, a avaliação dos níveis de glicose e insulina de jejum, para avaliar a resistência insulínica.

A relação glicose/insulina, quando inferior a 4,5, tem eficiência diagnóstica de 95% de sensibilidade, 84% de especificidade, com 87% de valor preditivo positivo e 94% de valor preditivo negativo (LEGRO; FINEGOOD; DUNAIF, 1998). As dosagens do TSH, tetraiodotironina livre (T4L) e prolactina (P) foram feitas com o intuito de afastar condições que pudessem levar a quadros de anovulação e confundir com o diagnóstico em pauta. Foram também avaliados os níveis de transaminase oxalo-acética (TGO), transaminase pirúvica (TGP) e creatinina para monitorização do uso futuro da metformina. Foram consideradas hiperandrogênicas as mulheres que apresentavam dosagens de TT, TL, e DHEA-S acima dos limites normais para a idade e fase do ciclo menstrual.

Para o diagnóstico dos ovários policísticos foi realizada ultrasonografia endovaginal com aparelho GE logic 400 com sonda de 6,0 mhz,

sendo que todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador. Foram considerados ovários policísticos (FIG. 2) aqueles que apresentavam 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm e/ou aumento de volume ovariano maior que 10 cc (CONSENSO DE ROTTERDAM, 2003).



FIGURA 2 - Ovários policísticos típicos à ultra-sonografia.

### 3.3.1 Diagnóstico de ovulação

As pacientes foram submetidas a exames ultra-sonográficos seriados realizados pelo mesmo examinador, utilizando o mesmo aparelho (GE logic 400 – sonda de 6,0 mhz), pela manhã, com bexiga vazia. O primeiro exame era sempre realizado no segundo dia do ciclo para avaliar a existência de cistos ovarianos antes do início da medicação.

Em seguida, os exames foram feitos a cada dois dias, começando no nono dia do ciclo até o 21º dia. Foram avaliados o diâmetro médio de cada folículo, o número de folículos e a espessura endometrial (FIG. 3). Foram considerados ciclo ovulatório: a visibilização de crescimento folicular e posterior desaparecimento com formação característica de corpo lúteo, presença de líquido livre posterior ao útero e mudança no padrão endometrial de proliferativo para secretor.



FIGURA 3 - Medida da espessura endometrial: endométrio proliferativo.

No 21º dia do ciclo, pela manhã (entre sete e 10 horas), eram colhidas amostras de sangue para dosagem de progesterona plasmática por imunofluorimetria. Foram consideradas ovulatórias as pacientes que apresentavam resultados superiores a 3.000 picogramas/mL.

### 3.3.2 Indução da ovulação

- FASE 1

As pacientes que foram incluídas no estudo receberam citrato de clomifeno (CLOMID – MEDLEY) na dose de 100 mg/dia, com início de uso no quinto dia do ciclo menstrual até o nono dia, por dois meses seguidos, sendo acompanhadas com exame ultra-sonográfico endovaginal a partir do nono dia, a cada dois dias, até o 21º dia. Nesse mesmo dia (21º dia do ciclo) era realizada a dosagem de progesterona plasmática.

Foram consideradas ovulatórias as pacientes com desaparecimento ou diminuição de folículo maior ou igual a 17 mm no ovário, com presença ou não de líquido livre no fundo de saco de Douglas e dosagem de progesterona plasmática superior a 3.000 pg/mL. As pacientes que ovularam ou

engravidaram na primeira fase do projeto foram excluídas do estudo, só permanecendo as não-responsivas.

- **FASE 2**

As pacientes consideradas não-responsivas foram então separadas, aleatoriamente, em quatro grupos, de acordo com o IMC:

**IMC acima de 28**

- a) uso contínuo dos comprimidos do frasco verde duas vezes ao dia por 60 dias;
- b) uso contínuo dos comprimidos do frasco rosa duas vezes ao dia por 60 dias.

**IMC inferior a 28**

- a) uso contínuo dos comprimidos do frasco verde duas vezes ao dia por 60 dias;
- b) uso contínuo dos comprimidos do frasco rosa duas vezes ao dia por 60 dias.

Após dois meses de uso da medicação, as pacientes voltaram a receber citrato de clomifeno na dose de 100 mg do quinto ao nono dia, mantendo o uso da medicação em estudo, e a fazer acompanhamento ultrassonográfico seriado com dosagem de progesterona plasmática no 21º dia do ciclo para confirmar-se ou não a ovulação.

Todas foram avaliadas mensalmente com nova anamnese, exame físico geral e específico, controle do IMC, questionamento sobre tolerabilidade das drogas e, quando não se obtinha contra-indicação, recebiam a medicação para o mês seguinte.

Após o término do estudo, novos exames foram solicitados: TGO, TGP, creatinina, glicose de jejum e insulina de jejum.

As pacientes que não conseguiram engravidar permaneceram sendo assistidas por mais tempo na tentativa de outros tratamentos para sua infertilidade.

### **3.3.3 Aleatorização**

Foi realizada em envelopes lacrados. As pacientes faziam a opção entre os envelopes que representavam frascos verdes ou frascos cor-de-rosa. Tanto o investigador quanto as pacientes desconheciam o conteúdo dos comprimidos, que eram de igual forma e tamanho. As informações sobre o conteúdo dos frascos ficaram de posse da Coordenadora do Curso de Farmácia da Universidade do Vale do Rio Doce (UNIVALE) e só foram reveladas no final do projeto.

### **3.3.4 Medicação**

- Citrato de clomifeno - 2.000 comprimidos doados por Medley S.A. Indústria Farmacêutica.
- Metformina 850 mg - 6.000 comprimidos doados por Merck Serono.
- Placebo - 6.000 comprimidos doados por Blanver Farmoquímica Ltda. - RJ.

### **3.4 Análise estatística**

Para comparação das médias dos grupos independentes com variáveis contínuas, foi utilizado o teste t-student, Mann-Whitney ou Wilcoxon, de acordo com a distribuição dos dados. Para comparação de proporções, foi utilizado o teste exato de Fisher. O valor de  $p < 0,05$  (5%) foi considerado significativo.

### **3.5 Método bibliográfico**

Para a redação desta dissertação e da bibliografia descrita, foram consultadas e seguidas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) preconizadas no Manual para normalização de publicações técnico-científicas (FRANÇA *et al.*, 2007).

Os estudos e autores citados foram obtidos de pesquisa de artigos médicos e científicos no Medline, Lilacs, Bireme, Pub-Med e de livros-textos citados na bibliografia.



## 4 RESULTADOS

Foram 67 mulheres portadoras de SOP, segundo os critérios do Consenso de Rotterdam, incluídas no presente estudo.

A idade média foi de 27,3 anos, com tempo médio de infertilidade de 4,37 anos, índice de massa corporal médio de 29,0 e relação cintura-quadril média de 0,78 (TAB. 4).

TABELA 4

Dados clínicos das pacientes com SOP que iniciaram o estudo

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Idade	27,33	4,89	17,00	27,00	40,00
Esterilidade	4,37	2,83	1,00	4,00	12,00
IMC	29,03	5,85	18,23	27,99	46,67
RCQ	0,78	0,07	0,67	0,77	0,93

DP = desvio-padrão. RCQ = Relação cintura-quadril.

Observa-se que 22,4% das participantes tinham história familiar de SOP, 41,8% apresentavam sinais de hirsutismo leve e moderado, 47,8% queixavam-se de amenorréia e 52,2% de oligomenorréia. Resistência à insulina foi constatada em 14,9% das pacientes e a relação LH/FSH alterada em 59,7% das pacientes.

Foram excluídas do estudo 10 pacientes: cinco abandonaram o tratamento na fase inicial, quatro apresentavam outras causas de infertilidade e foram encaminhadas a outro tratamento, sendo uma por idade avançada, uma por alteração tubária, uma com fator masculino grave e uma com hipotireoidismo. Uma paciente fazia uso de drogas ilícitas e foi retirada da pesquisa. Um total de 21 mulheres não seguiu por ter respondido com ovulação ao uso do CC na primeira fase. Dessas 21 pacientes, 13 engravidaram.

Do total de mulheres que continuaram no estudo (36 mulheres), resistentes ao CC, a idade média foi de 27,7 anos, com tempo médio de 4,03 anos de infertilidade, IMC de 29,9 kg/m<sup>2</sup> e RCQ média de 0,79 (TAB. 5).

TABELA 5

Dados clínicos das pacientes com SOP resistente ao CC

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Idade	27,75	4,25	20,00	27,50	36,00
Esterilidade	4,03	2,28	1,00	4,00	10,00
IMC	29,99	6,38	18,23	29,48	46,67
RCQ	0,79	0,07	0,68	0,79	0,93

As pacientes que mostraram resistência ao CC e que seguiram no estudo foram divididas em dois grupos, de acordo com o IMC, e cada grupo recebeu metformina ou placebo de forma aleatória. As avaliações prévias de IMC e RCQ entre o dois grupos não apresentou diferenças.

**Resultado IMC**

	<b>Placebo</b>		<b>Metformina</b>		<b>Valor-p</b>
	Média	DP	Média	DP	
<b>IMC</b>	<b>28,88</b>	<b>6,24</b>	<b>30,79</b>	<b>6,52</b>	<b>0,385*</b>

Teste t de Student

**Resultado RCQ**

	<b>Placebo</b>		<b>Metformina</b>		<b>Valor-p</b>
	Média	DP	Média	DP	
<b>RCQ</b>	<b>0,77</b>	<b>0,07</b>	<b>0,81</b>	<b>0,06</b>	<b>0,086*</b>

\*Teste t de Student

As características de cada grupo estão descritas na TAB. 6.

TABELA 6

Parâmetros clínico-laboratoriais das pacientes com SOP resistente ao CC

	TOTAL (n=36)	IMC menor 28		IMC maior 28	
		Placebo (n=7)	metformina (n=9)	Placebo (n=8)	metformina (n=12)
História familiar	12(33,3%)	3 (42,9%)	3 (33,3%)	2 (25,0%)	4 (33,3%)
Hirsutismo	21(58,3%)	4 (57,1%)	4 (44,4%)	5 (62,5%)	8 (66,7%)
Resistência à insulina	9(25,0%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	4 (50,0%)	3 (25,0%)
Amenorréia	19(52,8%)	4 (57,1%)	3 (33,3%)	6 (75,0%)	6 (50,0%)
Oligomenorréia	17(47,2%)	3 (50,0%)	6 (66,7%)	2 (25,0%)	6 (50,0%)
Relação LH /FSH > 1	22(61,1%)	6 (85,7%)	8 (88,9%)	4 (50,0%)	4 (33,3%)

Os resultados dos exames basais (hormônios, provas de função hepática e renal e glicemia) obtidos de todas as pacientes foram comparados de acordo com o uso de metformina ou placebo, a fim de se evitar alguma interferência com os resultados. A comparação entre os grupos não apresentou diferença para nenhum dos dados avaliados (TAB. 7).

TABELA 7

Avaliação endócrino-metabólica de pacientes com SOP resistente ao CC

	Grupo placebo		Grupo metformina		P
	Média	DP	Média	DP	
FSH	4,71	1,61	4,71	1,56	0,998*
LH	8,33	4,78	6,42	4,87	0,133 $\gamma$
TSH	2,38	1,48	1,10	0,20	0,366 $\gamma$
T4LIVRE	1,04	0,18	1,99	3,97	0,363*
PROLAC	9,64	4,16	10,77	4,57	0,453*
DHEA S	1197,27	422,87	1302,31	660,88	0,592*
TEST TOT	599,47	202,61	598,76	231,13	0,992*
TEST LIV	3,53	1,25	3,76	4,49	0,067 $\gamma$
INSULINA	15,87	10,55	11,86	8,45	0,214 $\gamma$
GLIC	88,47	6,31	89,90	10,48	0,640*
GLIC/INS	8,73	6,27	14,59	15,60	0,191 $\gamma$
TGO	18,53	6,98	15,10	4,77	0,202 $\gamma$
TGP	18,93	8,22	16,62	6,47	0,374 $\gamma$
CREAT	0,70	0,11	1,17	2,03	0,465 $\gamma$

\* Teste t de Student.

 $\gamma$  Teste de Mann-Whitney.

Ao término de seis ciclos menstruais em uso da medicação, placebo ou metformina, os dados obtidos foram comparados. Em relação à espessura endometrial média medida entre os dias 14 e 16 do ciclo menstrual, nos quatro ciclos avaliados não foi verificada diferença entre os grupos de mulheres que usaram placebo ou metformina (TAB. 8).

TABELA 8

Espessura endometrial em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso de metformina ou placebo

	Placebo		Metformina		p
	Média	DP	Média	DP	
ENDO 1	6,63	1,53	7,14	1,60	0,339*
ENDO 2	7,35	1,85	8,00	1,82	0,446+
ENDO 3	8,26	2,84	8,75	2,25	0,565*
ENDO 4	7,83	2,39	9,05	2,10	0,137*

\* Teste t de Student + Teste de Mann-Whitney.

Os resultados dos exames (provas de função hepática e renal e glicemia) realizados ao final do tratamento foram comparados de acordo com o uso de metformina ou placebo, a fim de se analisar se houve algum efeito da medicação. A comparação entre os grupos não apresentou diferença para nenhum dos dados avaliados (TAB. 9).

TABELA 9

Avaliação endócrino-metabólica de pacientes com SOP resistente ao CC após uso de metformina ou placebo

	Placebo		Metformina		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
GLICOSE	87,00	5,88	84,71	8,48	0,440*
INSULINA	14,55	7,93	8,79	4,85	0,032*
GLIC/INS	8,64	5,94	13,28	8,45	0,046 $\gamma$
TGO	19,50	2,71	17,71	4,27	0,060 $\gamma$
TGP	19,00	4,67	20,14	5,42	0,560 $\gamma$
CREAT	0,90	0,20	0,88	0,17	0,631 $\gamma$

\* Teste t de Student

$\gamma$  Teste de Mann-Whitney

A comparação feita entre os resultados obtidos na avaliação metabólica antes e após o uso da medicação, para as mulheres que não engravidaram, revelou que aquelas que utilizaram placebo tiveram significativo aumento nas taxas de creatinina após o uso da medicação, sem outras alterações (TAB. 10). As que utilizaram metformina manifestaram aumento nos níveis séricos de TGO, TGP e creatinina (TAB. 11).

TABELA 10

Comparação entre as avaliações metabólicas antes e após uso de placebo em mulheres com SOP resistente ao CC

	Antes tratamento		Depois tratamento		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
INSULINA	16,64	11,30	14,55	7,93	0,258*
GLIC	88,17	6,63	87,00	5,88	0,472*
GLIC/INS	8,56	6,53	8,64	5,94	0,814 $\xi$
TGO	18,33	6,26	19,50	2,71	0,179 $\xi$
TGP	17,33	4,89	19,00	4,67	0,327 $\xi$
CREAT	0,71	0,11	0,90	0,20	0,007*

Teste t de Student.

$\xi$  Teste de Wilcoxon.

TABELA 11

Comparação entre as avaliações metabólicas antes e após o uso de metformina em mulheres com SOP resistente ao CC

	Antes tratamento		Depois tratamento		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
INSULINA	11,54	8,75	8,79	4,85	0,128*
GLIC	88,36	12,32	84,71	8,48	0,130*
GLIC/INS	16,61	18,48	13,28	8,45	0,975 $\xi$
TGO	14,50	4,55	17,71	4,27	0,007 $\xi$
TGP	14,57	4,33	20,14	5,42	0,001*
CREAT	0,72	0,11	0,88	0,17	0,007 $\xi$

\* Teste t de Student.

$\xi$  Teste de Wilcoxon.

No grupo de mulheres que receberam o placebo (n=15), 10 não responderam ao tratamento e cinco (33,3%) apresentaram ovulação.

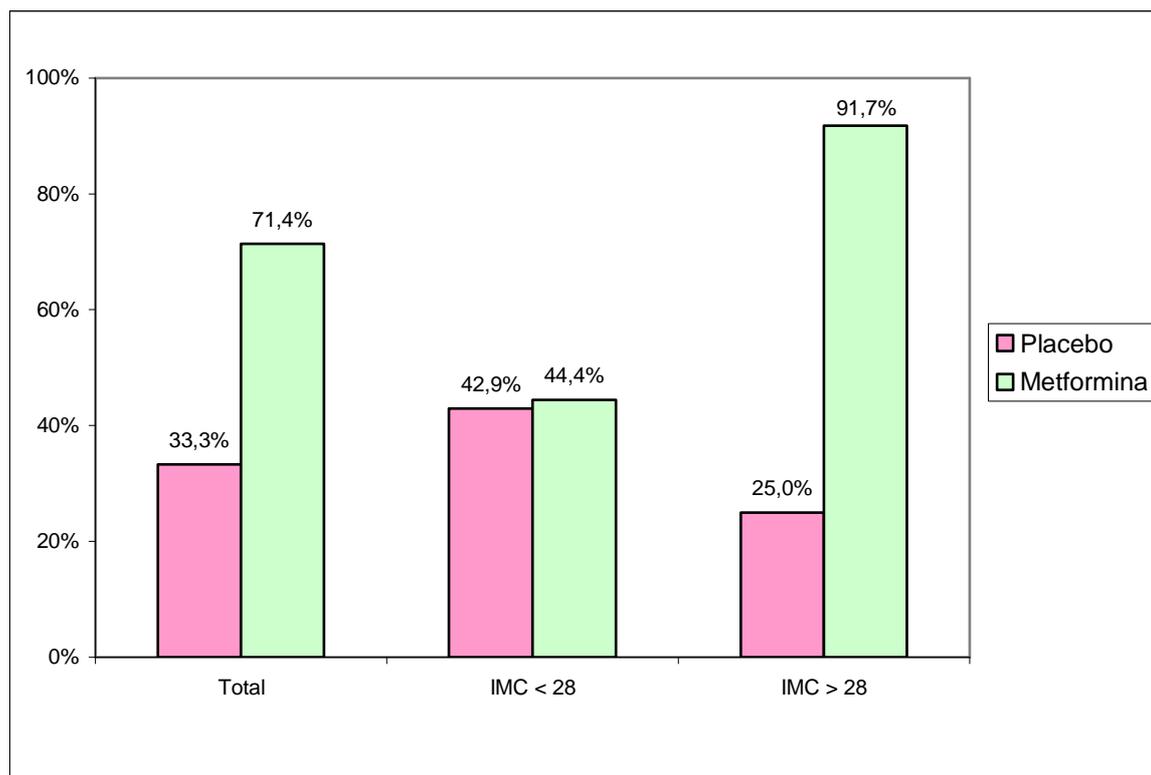
No grupo que recebeu a metformina (n=21), seis pacientes não responderam ao tratamento e 15 (71,4%) apresentaram ovulação.

Quando comparados os números de mulheres que ovularam nos dois grupos, verificou-se diferença significativa ( $p=0,041$ ). Quando os grupos foram separados de acordo com o IMC, não se identificou diferença entre o uso de placebo e metformina em pacientes com  $IMC < 28$  ( $p=1,0$ ), entretanto, para aquelas com  $IMC > 28$ , um número significativamente mais alto teve ovulação ( $p=0,004$ ) – (TAB. 12; GRAF. 1).

**TABELA 12**  
**Ovulação em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno**  
**após uso da metformina e placebo**

Resultado	Total		IMC < 28		IMC > 28	
	Placebo	Metformina	Placebo	Meformina	Placebo	Metformina
Ovulação	5 (33,3%)	15 (71,4 %)	3 (42,9%)	4 (44,4%)	2 (25%)	11 (91,7%)
Sem resposta	10 (66,7%)	6 (28,6%)	4 (57,1%)	5 (55,6%)	6 (75,0%)	1 (8,3%)
Total	15 (100,0)	21 (100,0%)	7 (100,0)	9 (100,0%)	8 (100,0)	12 (100,0%)
P	0,041		1,0		0,004	

Teste exato de Fisher.



**GRÁFICO 1 - Incidência de ovulação em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso de placebo e metformina.**

A comparação feita entre as mulheres que conseguiram engravidar nos dois grupos não ressaltou diferença ( $p=0,295$ ) quando comparadas as gestações obtidas no grupo que usou placebo (3/15-20%) e no grupo que usou metformina (8/21-38%). Quando separados os grupos de acordo com o IMC, também não foi identificada diferença entre o uso de placebo e metformina em mulheres com  $IMC < 28$  ( $p=1,0$ ) e em mulheres com  $IMC > 28$  ( $p=0,373$ ) - (TAB. 13; GRAF. 2).

TABELA 13

Gravidez em mulheres com SOP resistente aocitrato de clomifeno após uso da metformina e placebo

Resultado	Total		IMC < 28		IMC > 28	
	Placebo	Metformina	Placebo	Metformina	Placebo	Metformina
Sem resposta/ ovulação	12 (80,0%)	13 (61,9%)	6 (85,7%)	7 (77,8%)	6 (75,0%)	6 (50,0%)
Gravidez	3 (20,0%)	8 (38,1%)	1 (14,3%)	2 (22,2%)	2 (25,0%)	6 (50,0%)
Total	15 (100,0)	21(100,0%)	7(100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	12 (100,0%)
P	0,295		1,000		0,373	

Teste exato de Fisher.

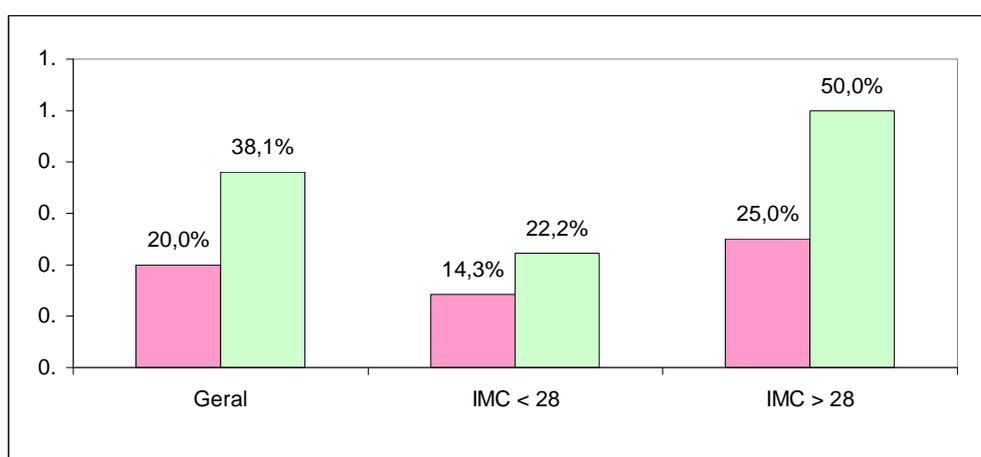


GRÁFICO 2 - Incidência de gravidez em mulheres com SOP resistente ao citrato de clomifeno após uso de placebo e metformina.

Em relação aos efeitos colaterais da metformina, três (14,3%) das pacientes relataram náuseas e/ou enjôos e diarreia leve no grupo com IMC superior a 28, que desapareceram na primeira semana. Uma paciente (6,6%) do grupo placebo relatou náuseas.



## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o uso da metformina associado ao citrato de clomifeno, em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e resistentes ao uso do CC, apresenta resposta ovulatória superior ao uso do CC de forma isolada.

A infertilidade conjugal secundária à anovulação é uma das principais queixas associadas à SOP e muitas opções terapêuticas têm sido propostas para seu tratamento. A droga indutora da ovulação mais utilizada nos últimos 40 anos é o citrato de clomifeno, não apenas por sua facilidade de uso, mas também por seu baixo custo (HOMBURG, 2005). Um grupo de mulheres, entretanto, apresenta ausência de resposta ovulatória após seu uso, configurando, assim, resistência ao CC e implicando a necessidade de troca ou associação medicamentosa para obter crescimento folicular (AMIN *et al.*, 2003, HOMBURG, 2005; SPEROFF; FRITZ, 2005).

As propostas de utilização das drogas sensibilizadoras dos receptores de insulina, entre elas a metformina, foram feitas nas últimas décadas. Assim, seu uso de forma isolada em mulheres portadoras de SOP tem sido descrito com sucesso, exibindo importante melhora, com restauração dos ciclos menstruais ovulatórios e regulação dos níveis séricos androgênicos (DIAMANTI-KANDARIS *et al.*, 1998; EL-BIELY; HABBA, 2001; FLEMING *et al.*, 2002; GLUEK *et al.*, 2001; HEARD *et al.*, 2002; INDU *et al.*, 2001 e 2002; JAKUBOWICZ *et al.*, 1998; KHORRAM *et al.*, 2006; LA MARCA *et al.*, 1999; LEGRO *et al.*, 2007; MACIEL, 2000; MOGUETTI *et al.*, 2000; MOLL, 2006; NESTLER; JAKUBOWICZ, 1996 e 1997; NG; WAT; HO, 2001; PALOMBA; ORIOF; NARDO, 2005; RAJA *et al.*, 2005; SAHIN *et al.*, 2004; SEALE; ROBINSON; NEAL, 2000; TANG *et al.*, 2006; TRACHER; JACKSON, 2006; VELASQUEZ *et al.*, 1994). Mais recentemente, foi também proposto o seu uso em associação ao CC, como uma alternativa para mulheres resistentes ao CC (AMIN *et al.*, 2003; CREANGA *et al.*, 2008; GEORGE *et al.*, 2003; HWU *et al.*, 2005; KOCAK *et al.*, 2002; MALKAWI; QUBLAN, 2002; MOLL; VAN DER VENN; VAN WELY, 2008; PARSANEZHAD *et al.*, 2001; SIEBERT *et al.*, 2006;

STURROCK; LANNON; FAY, 2002; TASNENIR *et al.*, 2004; VANDERMOLEN *et al.*, 2001).

A população de pacientes incluída neste estudo foi de mulheres com SOP e desejo de gravidez.

A história familiar de SOP foi observada em 22,4% dos casos, em contraste com os dados da literatura, que mostram incidência de 46 a 61% (DUNAIF; THOMAS, 2001; GOVIND; OBHRAI; CLAYTON, 1999; STRAUSS, 2003). Essa incidência pode ser devida ao baixo nível cultural das pacientes e omissão de informações. O hirsutismo foi observado em 41,8%, em índices descritos de até 70% (CARMINA; LOBO, 2001). A ausência observada em metade dos casos pode ser justificada pelos achados de Lobo e Carmina (1997), que demonstraram em algumas mulheres a ausência de hirsutismo, apesar das altas taxas de androgênios circulantes. Distúrbios menstruais como oligomenorréia foram encontrados em 56% dos casos, enquanto amenorréia ocorreu em 48% das pacientes. A literatura mostra incidência de oligomenorréia de 30 a 50% e de 20 a 50% para amenorréia, o que vai ao encontro de nossos dados (EHRMANN *et al.*, 1992; SPEROFF; FRITZ, 2005). Das 67 pacientes que iniciaram o estudo, 33 manifestaram sobrepeso/obesidade (49,2%), de conformidade com os 50% encontrados por Yen em 1999.

Resistência à insulina avaliada pela relação glicose/ insulina menor que 4,5 foi encontrada em 15% das pacientes. Na literatura, há variadas taxas que, dependendo da região geográfica e do grau de obesidade, pode oscilar entre 33% (LEGRO *et al.*, 1999) e 64% (AZZIZ, 2005). A relação LH/FSH aumentada, encontrada em 60% das pacientes, está de acordo com o observado por outros autores, que referem essa elevação em 33 a 60% das mulheres com SOP (BALEN, 1995).

Do grupo inicial de 67 pacientes com SOP selecionadas para o estudo, 10 foram excluídas por terem desistido de participar ou por não se adequarem ao tratamento proposto. Um total de 21 mulheres respondeu à utilização do citrato de clomifeno isolado e ovulou (37%), sendo que 13 engravidaram (23%). A taxa de ovulação observada foi inferior ao descrito em outros trabalhos, que está em torno de 70 a 80% (HOMBURG, 2005; SPEROFF; FRITZ, 2005) e pode ser explicado pelo reduzido número de

pacientes observado (57), quando comparado com os demais estudos. Em relação à taxa de gravidez, nossos resultados foram semelhantes aos já atribuídos a mulheres em uso de CC e sem outros fatores de infertilidade (HOMBUG, 2005; SPEROFF; FRITZ, 2005).

Foram 36 pacientes (63%) consideradas resistentes ao uso do citrato de clomifeno que prosseguiram na segunda fase do estudo. Imani *et al.* (2002) e Homburg (2005) mencionam índices de resistência ao citrato de clomifeno em torno de 20 a 30%.

A taxa mais alta de resistência ao citrato de clomifeno observada no grupo é devida ao fato de que várias pacientes vieram ao estudo encaminhadas por outros serviços com tentativas frustradas de tratamento anterior.

Uma nova avaliação das características demonstrou história familiar de SOP presente em um terço, hirsutismo em 59% e relação LH/FSH aumentada em 61%. Um percentual de 55,6% das pacientes tinha sobrepeso ou obesidade com IMC acima de 28, amenorréia em 53% e oligomenorréia em 47%. A resistência insulínica do grupo foi de 25%, sendo que nas obesas foram registrados 35%, o que, segundo Carmina e Lobo (2004), é o subgrupo no qual existe o percentual mais alto de resistência a insulina. Os resultados foram semelhantes aos do grupo inicial, com pequena elevação, mantendo-se, entretanto, a relação com o preconizado nas publicações.

Na avaliação dos exames basais das pacientes resistentes ao CC, constataram-se níveis de andrógenos, principalmente a testosterona livre, no limiar da normalidade e às vezes ultrapassando esses limites; e níveis médios de insulina mais altos. As avaliações da função da tireóide, supra-renal, renal e hepática e análise da prolactina encontravam-se normais, confirmando a exclusão de outras doenças.

Quando foram comparadas as avaliações laboratoriais realizadas antes e depois do tratamento, deparou-se com aumento significativo nos níveis séricos de creatinina ao final do tratamento, entre as pacientes que utilizaram placebo. Esse aumento, contudo, não foi considerado importante, uma vez que se manteve dentro da faixa de normalidade. As pacientes que usaram metformina tiveram aumento dos níveis séricos de TGO, TGP e creatinina. De

forma semelhante, não se considera essa elevação importante, por também se encontrar dentro da normalidade.

As medidas da espessura endometrial realizadas no meio do ciclo (14<sup>o</sup>-16<sup>o</sup> dias), nos quatro ciclos de tratamento, não apresentaram diferenças quando comparadas as mulheres que usaram metformina e placebo associado ao CC. Esse fato pode ser explicado porque as alterações com depressão endometrial podem não ocorrer (CHECK; DIETTERICH; LURIE, 1995; DEHBASHI *et al.*, 2003; DICKEI; HOLTkamp, 1993; NAKAMURA *et al.*, 1997) ou, quando acontecem, atingem baixo percentual (em torno de 15%) das pacientes (HOMBURG, 2005).

No tocante aos efeitos adversos secundários ao uso da metformina, três (14,3%) pacientes apresentaram efeitos gastrintestinais leves (náuseas, vômitos e diarreia leve) que, segundo alguns autores, estão em torno de 20% (BAILEY, 1992 e 1993); e uma do grupo placebo teve náuseas, provavelmente pelo uso do citrato de clomifeno (HOMBURG, 2005). Entretanto, nenhuma descontinuou o tratamento por esse motivo e esses efeitos colaterais desapareceram na primeira semana, persistindo até a segunda semana em um caso.

A randomização da pesquisa foi feita com envelopes fechados, selecionados pela própria paciente, e as caixas com a medicação eram opacas, impossibilitando a identificação do medicamento pela paciente ou pelo pesquisador. O segredo dos grupos foi aberto apenas ao final do estudo, confirmando ser o mesmo randomizado e duplo-cego. A randomização foi feita dentro do modelo considerado ideal de envelopes fechados. O cálculo amostral realizado antes previu a necessidade de 18 pacientes para cada grupo de tratamento. O número total de mulheres incluídas no grupo resistente ao CC foi de 36, porém, quando aberto o segredo do estudo, observou-se que um dos grupos apresentava 21 pacientes e o outro 15. Esse fato, entretanto, não desvalorizou o trabalho, pois a comparação feita entre os grupos na análise desejada, isto é, resposta ovulatória, mostrou diferença estatisticamente significativa.

O uso da metformina por dois meses e posteriormente associado ao CC mostrou-se eficaz para induzir a ovulação em mulheres com resistência ao CC isolado previamente, isto é, que não ovularam ao utilizarem o citrato de

clomifeno. A taxa de ovulação verificada foi de 71,4%. Mais ainda, quando comparado esse resultado com aquele obtido por mulheres também resistentes ao CC, mas que usaram placebo em vez da metformina, pelo mesmo período de tempo e da mesma forma, obteve-se diferença significativa ( $p=0,04$ ), sendo que nesse grupo a taxa de ovulação foi de 33,3%.

Vandermolen *et al.* (2001) avaliaram 21 pacientes com SOP e resistência ao CC e descreveram taxa de ovulação de 75% no grupo que usou metformina isolada e posteriormente associada ao CC e 27% no grupo placebo. Apesar do número de pacientes ter sido inferior ao avaliado no presente trabalho, os resultados foram semelhantes.

Parsanezhaetal *et al.* (2001) destacaram taxa de ovulação de 39% ao analisarem 41 mulheres portadoras de SOP e resistentes ao CC, que usaram metformina. Kocak *et al.* (2002) acompanharam 56 mulheres portadoras de SOP e resistentes ao CC, em estudo randomizado duplo-cego e placebo controlado para utilizarem metformina ou placebo por dois meses, associado ao CC no segundo ciclo. As pacientes que usaram CC após metformina tiveram taxa de ovulação mais alta que as mulheres que usaram CC após placebo nesse estudo (77,7 x 14,2%). A metformina mostrou-se eficaz para aumentar as taxas de ovulação, mesmo tendo sido utilizada em associação com o CC apenas no segundo ciclo.

Malkawi e Qublam (2002) avaliaram 28 mulheres com SOP e resistência ao CC que utilizaram metformina associada ao CC (16) ou placebo associado ao CC (12). As taxas de ovulação foram de 68,6 e 25% nos grupos metformina e placebo, respectivamente. Apesar do limitado número de mulheres em cada grupo, os autores concluíram que a metformina associada ao CC altera significativamente as taxas de ovulação. Os dados são semelhantes ao deste estudo, ainda que as pacientes não tenham utilizado a metformina isolada previamente ao estímulo.

George *et al.* (2003) investigaram 60 mulheres portadoras de SOP e resistentes ao CC em estudo randomizado no qual 30 delas receberam metformina por seis meses e a seguir receberam CC; outro grupo de 30 recebeu gonadotrofinas sem uso de metformina prévia. Os autores não registraram diferença nas taxas de ovulação (40 x 46,7%) e afirmaram ser o tratamento seqüencial com metformina e CC uma opção efetiva para as

mulheres portadoras de SOP resistente ao CC. Apesar de não terem comparado a eficácia do tratamento com grupo placebo nem utilizado a metformina associada ao CC, os resultados obtidos foram semelhantes aos encontrados aqui.

Amin *et al.* (2003), usando metformina em pacientes clomifeno-resistentes, obtiveram taxas de ovulação de 52,1%. Essas taxas são mais baixas que a desta pesquisa, em função da utilização da metformina isolada sem clomifeno.

Ainda para avaliar os efeitos da associação da metformina com CC em mulheres com SOP e resistentes ao CC isolado, Hwu *et al.* (2005) administraram 12 dias de metformina como pré-tratamento ao CC em 40 mulheres e as outras 40 receberam apenas CC. Os autores constataram 42,5% de ovulação no grupo que recebeu metformina e 12,5% no grupo sem metformina. Apesar de terem concluído que 12 dias de pré-tratamento com metformina melhora as taxas de ovulação em portadoras de SOP resistente ao CC, como as taxas foram inferiores às observadas no presente estudo, acredita-se que pode ter sido em decorrência do pouco tempo de uso prévio de metformina.

O único trabalho que não revelou melhora nas taxas de ovulação foi publicado por Sturrock, Lannon e Fay (2002), estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado por três meses com metformina ou placebo associado a clomifeno em 26 mulheres inférteis portadoras de SOP resistente ao CC. Verificaram ocorrência de ovulação em 41% (5/12) das mulheres do grupo que usou metformina e CC e 28% (4/14) das que utilizaram placebo e CC. Ao que parece, a ausência de diferença entre os grupos pode ser devida ao reduzido número de pacientes nos grupos e à não-utilização prévia de metformina.

Quando os grupos foram separados de acordo com o IMC, isto é, inferior e superior a 28, percebeu-se que nas pacientes não-obesas (IMC < 28) as taxas de ovulação foram semelhantes nos dois grupos: placebo (43%) e metformina (45%). No subgrupo com obesas (IMC > 28), a taxa de ovulação foi significativamente mais alta no grupo que utilizou a metformina (92%), enquanto no grupo placebo a taxa foi de 25%. As taxas de ovulação em pacientes clomifeno-resistente que usaram metformina mais CC são relatadas em torno de 70% dos casos (VANDERMOLEN *et al.*, 2001); e em obesas

portadoras de SOP clomifeno-resistente que fizeram uso de CC mais metformina, Khorram *et al.* (2006) relataram 44%. Isto justificaria os resultados conflitantes encontrados pelos pesquisadores citados, que não avaliaram a influência da massa corpórea sobre os resultados em suas pesquisas.

Em relação às taxas de gravidez encontradas neste estudo, foram obtidos 38% de gestação no grupo que utilizou metformina e 20% no grupo que utilizou placebo. Apesar de se ter verificado taxa duas vezes mais alta no grupo de estudo, não houve diferença significativa ( $p=0,29$ ). Esse fato pode ser explicado pelo reduzido número de pacientes e pela baixa taxa de gravidez esperada. Sendo assim, seria necessário um número muito mais alto de mulheres para alcançar-se significância estatística. Também foram detectadas em outros tratados taxas de gestação mais altas no grupo que usou metformina associada ao CC comparado ao uso de placebo em pacientes com SOP resistente ao CC isolado.

Vandermolen *et al.* (2001) descreveram, no grupo da metformina, 55% que conceberam contra 7% no grupo placebo. Parsanezhad *et al.* (2001) informaram que 24% das mulheres com metformina associada ao CC conceberam, mas não avaliaram grupo-controle, sugerindo que a metformina melhora as taxas de gravidez. Kocak *et al.* (2002) concluíram que a metformina melhora as taxas de gravidez (11 x 0%). Malkawi e Qublan (2002) referenciaram taxas de gravidez de 56% no grupo metformina e 17% no grupo placebo, defendendo que a metformina associada ao CC aumenta significativamente as taxas de gravidez. Amin *et al.* (2003) notificaram 39,1% de gestação nas pacientes clomifeno-resistente que utilizaram metformina isolada. Hwu *et al.* (2005) observaram 15% de gestação no grupo que utilizou metformina e ausência de gravidez no grupo sem metformina, preconizando que 12 dias de pré-tratamento com metformina seriam suficientes para melhorar as taxas de gestação.

Apenas o estudo de Sturrock, Lannon e Fay (2002) não mencionou melhora nas taxas de gravidez, em estudo com um número reduzido de pacientes. Os autores identificaram gravidezes em 25% (3/12) das mulheres do grupo metformina e 14% (2/14) do grupo placebo.

Quando os grupos foram subdivididos de acordo com o IMC, houve 22% de gravidez no grupo metformina e 14% no grupo placebo, em mulheres

com IMC<28. Entretanto, nas pacientes com IMC>28, as taxas foram de 50% no grupo metformina e 25% no grupo placebo. Apesar da ausência de significância estatística, pode-se notar a tendência a taxas de gravidez mais altas no subgrupo com IMC acima de 28 que utilizou a metformina. Acredita-se que a diferença poderia ser significativa para um número mais elevado de pacientes participantes.

Esses dados estão de acordo com a literatura. Siebert *et al.* (2006), em revisão de estudos prospectivos randomizados e controlados, propõe que a associação de CC mais metformina em mulheres portadoras de SOP clomifeno-resistente é altamente efetiva em conseguir indução da ovulação.

Creanga *et al.* (2008) publicaram metanálise abordando que a associação de citrato de clomifeno com metformina aumenta as taxas de ovulação e gravidez em mulheres portadoras de SOP. Neste mesmo ano, Moll, Van Der Venn e Van Wely realizaram outra metanálise comprovando que a associação citrato de clomifeno/metformina em mulheres com SOP resistente ao CC isolado leva a altas taxas de nascidos vivos.

Em função dos presentes resultados, entende-se que a metformina é uma droga que tem espaço importante na indução da ovulação das pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos e resistentes ao uso isolado do citrato de clomifeno, especialmente para aquelas com índice de massa corpórea superior a 28 kg/m<sup>2</sup>. Somado aos bons resultados, é uma droga de boa tolerabilidade e baixo custo, sendo, assim, acessível a boa parte da nossa população.

Novas pesquisas são ainda necessárias para confirmação das doses ideais e do período de tempo adequado para obter-se resultado terapêutico ótimo. Apesar da não significância estatística, pode-se observar tendência a taxas de gravidez mais altas no subgrupo com IMC superior a 28, que utilizou a metformina. E acredita-se que as taxas de gestação seriam mais elevadas, acompanhando os índices de ovulação, se se usasse por mais tempo a metformina nessas pacientes.



## 6 CONCLUSÃO

- A metformina é uma droga que tem importante espaço na indução da ovulação das pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos resistente ao uso isolado do citrato de clomifeno, especialmente aquelas com índice de massa corpórea superior a 28 kg/m<sup>2</sup>.
- Apesar da não significância estatística, observou-se tendência a taxas de gravidez mais altas no subgrupo das pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos resistente ao citrato de clomifeno, com IMC acima de 28, que utilizou a metformina.



## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, G.E.; CHAKAMAKJIAN, Z.H. Plasma steroids in hirsutism. **Obstet Gynecol**, v.44: p.171-175, 1974.

AÇBAY, O.; GUNDOGDU, S. Metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.65: p.946-949, 1996.

ACHARD, C.; THIERS, J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femme a barb). **Bull Acad Natl Med**, v.86: p.51-64, 1921.

ACHARYA, U. *et al.* The effect of three anti-oestrogen drugs on cervical mucus quality and in-vitro sperm-cervical mucus interaction in ovulatory women. **Hum Reprod**, v.8, n.3: p.437-441, Mar 1993.

ADAMS, J.; POLSON, D.W.; FRANKS, S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. **Br Med J**, v.293: p.355-359, 1986.

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome: a new world wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med May**, v.23, n.5: p.469-480, 2006.

AMIN, M. *et al.* Up-date management of non responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. **Kobe J Med Sci**, v.49, n.3: p.59-73, 2003.

ANDERSON, D.C. Sex-hormone-binding globulin. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.3: p.69-96, 1974.

ANTTILA, L. *et al.* Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. **Obstet Gynecol**, v.92, n.1: p.13-16, Jul.1998.

APTER, D. *et al.* Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescents girls with hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80: p.2966-2973, 1994.

ARIE, W.M.Y. **Síndrome dos ovários policísticos: contribuição para o estudo da resistência à insulina.** São Paulo, 1995 [Dissertação de mestrado]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1995.

ASUNCION, M. *et al.* A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85: p.2434-2438, 2000.

AZZIZ, R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. **Fertil Steril**, v.52: p.703-725, 1989.

AZZIZ, R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. **Fertil Steril May**, v.83, n.5: p.1343-1346, 2005.

BAILEY, C.J. Biguanides and NIDDM. **Diabetes Care**, v.15: p.755-772, 1992.

BAILEY, C.J. Metformin: an update. **Gen Pharmacol**, v.24: p.1299-1309, 1993.

BAILEY, C.J.; NATTRASS, M. Treatment-metformin. **Clin Endocrinol Metab**, v2, p.455-476, 1988.

BALEN, A.H. Hypersecretion of luteinizing hormone in the polycystic ovary syndrome and a novel hormone "gonadotrophin surge attenuating factor". **J R Soc Med**, v.88, n.6: p.339-341, Jun 1995.

BALEN, A.H.; MICHELMORE, K. Whats polycystic ovary syndrome? Are national views important? **Hum Reprod**, v.17, n.9: p.2219-2227, Sep 2002.

BALEN, A.H. Polycystic ovary syndrome and cancer. **Hum Reprod update**, v.7: p.522-525, 2001.

BARBIERI, R.J. Hyperandrogenism, insulin resistance an acanthosis nigricans: 10 years of progress. **J Reprod Med**, v.39, n.5: p.327-336, May 1994.

BARBIERI, R.L.; MARKIS, A.; RYAN, K,J. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. **Obstet Gynecol**, v.64(suppl 3): p.735, 1984.

BARBIERI, R.L.; RYAN, K.J. Hyperandrogenism,insulin resistance and acanthosis nigricans:a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. **Am J Obstet Gynecol**, v.147: p.90-95, 1983.

BARDIN, C.W.; HEMBREE, W.C.; LIPSETT, M.B. Supression of testosterone and androstenedione production rates with dexamethasone in women with idiopathic hirsutismo and polycystic ovaries. **J Clin Endocrinol Metab**, v.28: p.1300, 1968.

BARNES, R.; ROSENFELD, R.L. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. **Ann Intern Med**, v.1.110, n.5: p.386-399, Mar 1989.

BATTY, S. *et al.* Association of the steroid synthesis gene CYP 11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. **Hum Mol Genet**, v.6, n.3: p.397-402, Mar 1997.

BENITEZ, R. *et al.* Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. **Rev Med Chil**, v.129, n.7: p.707-712, Jul 2001.

BJORNTORP, P. Metabolic implications of body fat distribution. **Diabetes Care**, v.14: p.1132-1143, 1991.

BURGHEN, G.A.; GIVENS, J.R.; KITABCHI, A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.50: p.113-116, 1980.

CARMINA, E; LOBO, R.A. Polycystic ovary syndrome in hirsute women with normal menses. **Am J Med Dec**, v.1, n.111(8): p.602-606, 2001.

CARMINA, E.; LOBO, R.A. Use of fasting blood to assess the prevalence in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.83, n.2: p.521-522, Feb 2004.

CATALDO, N.A. *et al.* Extended-release metformin does not reduce the clomiphene citrate dose required to induce ovulation in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.27, May 2008.

CHANG, R.J. *et al.* Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. **J Endocrinol Metab**, v.57: p.356-359, 1983.

CHEAHAM, B.; KAHN, C.R. Insulin action and the insulin signaling network. **Endocr Rev**, v.16: p.117-142, 1995.

CHECK, J.H.; DIETTERICH, C.; LURIE, D. The effect of consecutive cycles of clomiphene citrate therapy on endometrial thickness and echo pattern. **Obstet Gynecol**, v.86, n.3: p.341-345, 1995.

CHEUNG, A.G. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol**, v.98: p.325-331, 2001.

CHEUNG, A.P.; LU, J.K.; CHANG, R.J. Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. **Hum Reprod Jun**, v.12, n.6: p.1156-1164, 1997.

CHIN, D. *et al.* Increased 5 $\alpha$ -reductase and normal 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase metabolism of C19 and C21 steroids in a young population with polycystic ovarian syndrome. **J Pediatr Metab**, v.13, n.3: p.253-259, Mar 2000.

CLAYTON, R.N. *et al.* How common are polycystic ovaries in normal women and that is their significance for the fertility of the population. **Clin Endocrinology**, v.37: p.127-134, 1992.

CLINICAL GUIDELINE. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by National Institute for Clinical Excellence**, p.7-58, 2004.

CONSENSO DE ROTTERDAN. The Rotterdam ESHRE/ASRM. Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003. Consensus on diagnostic

criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.81, n.1: p.19-25, Jan 2004.

CONSENSO. Thessaloniki ESHRE/Asrm. Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.89 n.3: p.505-522, Mar 2008.

CONWAY, G.S. *et al.* Effects of luteinizing hormone, insulin, and insulin-like growth binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol.**, v.33: p.593-603, 1990.

CONWAY, G.S.; HONOUR, J.W.; JACBOBS, H.S. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and features in 556 patients. **Clin Endocrinol**, v.30: p.459-470, 1989.

CONWAY, G.S.; OVERTON, C.; TSILCHOROZIDOU, T. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol**, v.60, n.1: p.1-17, Feb 2004.

COSTA, L.O.B.F.; VIANA, A.O.R.; OLIVEIRA, M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.29, n.1: p.10-17, Jan 2007.

CRAVE, J.C. *et al.* Effects of diet and metformin administration on sex hormone: binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese Women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80: p.2057-2062, 1995

CREANGA, A.A. *et al.* Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, v.111, n.4: p.959-968, Apr 2008.

DAHLGREN, E. *et al.* Endometrial carcinoma: ovarian dysfunction-a risk factor in young women. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.41: p.143-150, 1991.

DAHLGREN, E. *et al.* Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-65. A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. **Fertil Steril**, v.57: p.505-513, 1992.

DAHLGREN, E.; JANSON, P.O. Polycystic ovary syndrome: long-term metabolic consequences. **Int J Gynaecol Obstet**, v.44, n.1: p.3-8, Jan 1994.

DALE, P.O. *et al.* Persistence of hiperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v.126: p.132-136, 1992.

DAVISON, R.M. New approaches to insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v.3: p.193-198, 1998.

DAVIS, S.N.; GRANNER, D.K. Insulina, fármacos hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pâncreas endócrino. *In*: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 1996: p.1103-1125.

DE FRONZO, R.A. The triumvirate.  $\beta$ -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. **Diabetes**, v.37: p.667-687, 1988.

DEHBASHI, S. *et al.* Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. **Int J Gynaecol Obstet**, v.80, n.1: p.49-53, Jan 2003.

DE LEO, V. *et al.* Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.72: p.282-285, 1999.

DE LEO, V. *et al.* Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85: p.1598-1600, 2000.

DEVANE, G.W. *et al.* Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovary disease. **Am J Obstet Gynecol**, v.121: p.496-501, 1975.

DIAMANTI-KANDARIS, E.; ARGVRAKOPOULOU, G. Metabolic syndrome: a contemporary fuel excess syndrome and its specific impact in women. **Ann Endocrinol Sep 68(4)** 299-303, 2007.

DIAMANTI-KANDARIS, E. *et al.* A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: a hormonal and metabolic profile. **J Clin Endocrinol**, v.84: p.4006-4011, 1999.

DIAMANTI-KANDARIS, E. *et al.* Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. **Eur J Endocrinol**, v.138: p.269-274, 1998.

DICKEY, R.P. HOLTKAMP, D.E. Development pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. **Hum Reprod Update**, v.2, n.6: p.483-506, Nov Dec 1996.

DIEJOMAOH, M. *et al.* The relationship of recurrent spontaneous miscarriage with reproductive failure. **Med Prin Pract**, v.12, n.2: p.107-111, Apr-Jun 2003.

DOCKE, F. Studies on the anti-ovulatory action of clomiphene citrate in the rat. **J Reprod Fertil**, v.24: p.45-52, 1971.

DOS REIS, R.M. *et al.* Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. **Gynecol Endocrinol**, v.9: p.45-50, 1995.

DUNAIF, A. *et al.* Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.65: p.499-507, 1987.

DUNAIF, A. *et al.* Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.70: p.699-704, 1990.

DUNAIF, A. *et al.* The impact of obesity and chronic hiperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroids secretion in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.66: p.131-139, 1988.

DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. **Endocr Rev**, v.18: p.774-800, 1997.

DUNAIF, A. Molecular mechanism of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. **Semin Reprod Endocrinol**, v.12: p.15-20, 1994.

DUNAIF, A.; THOMAS, A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. **Ann Rev Med**, v.52: p.401-419, Feb 2001.

EHRMANN, D.A. *et al.* Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. **N Engl J Med**, v.16, n.327(3): p.157-162, Jul 1992.

EHRMANN, D.A. *et al.* Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82: p.524-530, 1997.

EHRMANN, D.A. *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care**, v.22: p.141-146, 1999.

EI-BIALY, M.M.; HABBA, M. The use of metformin to augment the induction of ovulation in obese infertile patients with polycystic ovary syndrome. **Middle East Fertil Soc J**. v.6: p.43-49, 2001.

EK, I. *et al.* Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? **J Clin Endocrinol Metab**, v.82: p.1147-1153, 1997.

ELKIND-HIRSCH, K.E. *et al.* Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. **Fertil Steril**, v.55, n.3: p.486-491, Mar 1991.

FALCONE, T. *et al.* Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose test in normal and hyperandrogenic women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.71: p.1653-1657, 1990.

FARQUHAR, C.M. *et al.* The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. **Aust N J Obstet Gynecol**, v.34: p.67-72, 1994.

FERRIMAN, D.; GALLWEY, J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.21: p.1440-1447, 1961.

FLEMING, R. *et al.* Ovarian function and metabolic factors in women with clomiphene resistant polycystic ovaries: a randomized double blind placebo-controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87: p.569-574, 2002.

FLIER, J.S. *et al.* *Acanthosis nigricans* in obese women with hyperandrogenism. **Diabetes**, v.34: p.101-107, 1985.

FLIER, J.S. *et al.* Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. **Science**, v.190: p.63-65, 1975.

FOX, R. *et al.* O estrogen and androgen states in oligo-amenorrhoeic women with polycystic ovaries. **Br J Obstet Gynecol**, v.98: p.294-299, 1991.

FRANKS, S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. **Best Pract Res Endocrinol Metab**, v.16, n.02: p.263-227, Jun 2002.

FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. **Clin Endocrinol**, v.31: p.87-95, 1989.

FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v.333: p.853-861, 1995.

GADDUCCI, A. *et al.* Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? **Gynecol Endocrinol**, v.20: p.200-208, 2005.

GALUSKA, D. *et al.* Effect of metformin on insulin-stimulated glucose transport in isolated skeletal muscle obtained from patients with NIDDM. **Diabetologia**, v.37: p.826-836, 1994.

GANDAR, R.; SPIZZO, M.; COLLIN, D. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, v.28, n.6: p.510-518, Oct 1999.

GEORGE, S.S. *et al.* Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. **Hum Reprod**, v.18: p.299-304, 2003.

GIVENS, J.R. *et al.* The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH and FSH and in stimulating plasma testosterone binding capacity in hirsute women. **Am J Obstet Gynecol**, v.124: p.333-339, 1976.

GLUECK, C.J. *et al.* Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. **Fertil Steril**, v.75: p.46-52, 2001.

GLUECK, C.J. *et al.* Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.77: p.520-525, 2002.

GLUECK, C.J. *et al.* Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos and miscarriage. **Fertil Steril**, v.74, n.2: p.394-397, Aug 2000.

GOLDZIEHER, J.W. Polycystic ovarian disease. **Fertil Steril**, v.35: p.371-394,1981.

GOPAL, M. *et al.* The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. **Sleep Med**, v.3: p.401-404, 2002.

GORLITSKY, G.A.; KASE, N.G.; SPEROFF, L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. **Obstet Gynecol**, v.51: p.265, 1978.

GOVIND, A.; OBHRAI, M.S.; CLAYTON, R.N. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. **J Clin Endocrinol Metab**, V.84: p.38-43, 1999.

GREENBLATT, R.B. Chemical induction of ovulation. **Fertil Steril**, v.12: p.402-404, Sep Pct 1961.

GUZICK, D.S. A risk for cardiovascular disease. Polycystic ovary syndrome: the insulin resistance connection. **Sponsor Am Soc Reprod Med**, Sept., 1999.

GYSLER, M. *et al.* A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. **Fertil Steril**, v.37: p.161, 1982.

HARITHA, S.; RAJAGOPOLAN, G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. **Int J Gynaecol Obstet**, v.81, n.3: p.287-292, Jun 2003.

HASSA, H.; TANIR, H.M.; YILDIZ, Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. **Arch Gynecol Obstet**, v.274, n.4: p.227-232, Jul 2006.

HAYES, F.J. *et al.* Insights into hypothalamic pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. **J Endocrinol Invest**, v.21, n.9: p;602-611, Oct 1998.

HEARD, M.J. *et al.* Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.77: p.669-673, 2002.

HOFFMAN, D.; LOBO, R.A. Serum dehydroepiandrosterone sulfate and the use of clomiphene citrate in anovulatory women. **Fertil Steril**, v.43, n.2: p.196-199, Feb 1985.

HOMBURG, R. Clomiphene citrate: end of an era? A mini-review. **Hum Reprod**, v.20, n.8: p.2043-2051. Advance Access Originally published on line on May 5, 2005.

HORTON, R.; NEISLER, J. Plasma androgen in patients with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.28: p.479-484, 1968.

HORTON, R.; PASUPULETT, V.; ANTONIPILLAI, I. Androgen induction of steroid 5 alpha reductase may be mediated via insulin-like growth factor I. **Endocrinology**, v.133, n.2: p.447-451, Aug 1993.

HULL, M.G.R. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. **Gynecol Endocrinol**, v.1: p.235-245, 1987.

HWU, Y.M. *et al.* Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. **Int J Gynaecol Obstet**, v.90, n.1: p.39-43, Jul 2005.

IMANI, B. *et al.* A nomogram to predict the probability of live after clomiphene citrate of ovulations in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. **Fertil Steril**, v.77, n.1: p.91-97, Jan 2002.

INDU, S. *et al.* Effects of co-administration of metformin and clomiphene citrate (CC) on hormonal profile and pregnancy rates in non-obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): results of a clinical trial. **Fertil Steril**, v.78, n.1: p.153, Sep 2002.

INDU, S. *et al.* Increased pregnancy rates with metformin and clomiphene citrate in non obese patients with polycystic ovary syndrome: prospective randomized study. **Fertil Steril**, v.76, n.3: p.94, Sep 2001.

ITO, T.; HORTON, R. The source of plasma dihydrotestosterone in man. **J Clin Invest**, v.50: p.1621-1627, 1971.

JAKUBOWICZ, D.J. *et al.* Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v.338: p.1876-1880, 1998.

JAKUBOWICZ, D.J. *et al.* Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87: p.524-529, 2002.

JUDD, H.L. *et al.* Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. **J Clin Invest**, v.57, n.5: p.1320-1329, May, 1976.

KAHN, C.R. *et al.* The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. **N Engl J Med**, v.294: p.739-745, 1976.

KEAY, S.D.; JENKINS, J.M. Adjunctive use of dexamethasone in clomid resistant patients. **Fertil Steril**, v.80, n.1: p.230-231, Jul 2003.

KHORRAM, O. *et al.* Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome **Fertil Steril**, v.85: p.1448-1451, 2006.

KIDDY, D.S. *et al.* Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol**, v.36: p.105-111, 1992.

KIDDY, D.S. *et al.* The role of nutrition and insulin in the regulation of sex hormone binding globulin. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v.39, n.5b: p.835-838, Nov 1991.

KIM, M.H.; ROSENFELD, R.L.; DUPON, C. The effects of dexamethasone on plasma free androgens during the normal menstrual cycle. **Am J Obstet Gynecol**, v.15, n.8: p.982-986, Dec 1976.

KIRSCHNER, M.A.; JACOBS, J.B. Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.33: p.199-209, 1971.

KIRSCHNER, M.A.; ZUCKER, I.R.; JESPERSEN, D. Idiopathic hirsutism-an ovarian abnormality. **N Engl J Med**, v.294: p.637-640, 1976.

KNOCHENHAUER, E.S. *et al.* Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83: p.3078-3082, 1998.

KOCAK, M. *et al.* Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.77: p.101-106, 2002.

KOIVUNEN, R.M. *et al.* Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, n.7: p.2566-2568, Jul 1998.

LA MARCA, A. *et al.* Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.72: p.985-989, 1999.

LEBINGER, T.G. Metformin and polycystic ovary syndrome. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v.14, n.2: p.132-140, Apr 2007.

LEGRO, R.S. *et al.* Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v.356, n.6: p.551-566, Feb, 2007.

LEGRO, R.S. *et al.* Prevalence and predictors of risk type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84: p.165-169, 1999.

LEGRO, R.S.; FINEGOOD, D.; DUNAIF, A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83: p.2694-2698, 1998.

LEGRO, R.S.; KUNSELMAN, A.R.; DUNAIF, A. Prevalence and predictors of dyslipidermia in women with polycystic ovary syndrome. **Am J Med**, v.111: p.607-613, 2001.

LOBO, R.A.; CARMINA, E. Polycystic ovary syndrome. *In*: LOBO, R.A. *et al.* **Infertility, contraception and reproductive endocrinology**, 4<sup>th</sup> ed, London, Blackwell Science, 1997, p.364-383.

LOBO, R.A. *et al.* Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene citrate. **Obstet Gynecol**, v.60: p.497-501, 1982.

LONGCOPE; WILLIAMS, K.I.H. The metabolism of estrogens in normal women after pulse injection of H-estradiol and H-estrone. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.38: p.602-607, 1974.

LOPES, L.C.T. Risco cardiovascular en mujeres com syndrome de ovários poliúísticos. **Siicsalud**, v.4: p.1-6, 2001.

LOY, R.; SEIBEL, M.M. Evaluation an therapy of polycystic ovarian syndrome. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v.4: p.785-813,1988.

MACIEL, G.A.R. **Tratamento da Síndrome dos Ovários policísticos com metformina: avaliação de resultados clínicos e laboratoriais**. São Paulo, 2000 (dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. 2000.

MALKAWI, H.Y.; QUBLAN, H.S. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. **Saud Med J**, v.23, n.6: p.663-666, Jun 2002.

MAROULIS, G.B. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. **Fertil Steril**, v.36: p.273, 1981.

MICHELMORE, K.F. *et al.* Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.51: p.779-786, 1999.

MOGHETTI, P. *et al.* Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85: p.139-146, 2000.

MOLL, E. *et al.* Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial. **BMJ**, v.24, n.332(7556): p.1461-1462, Jun 2006.

MOLL, E.; VAN DER VENN, F.; VAN WELY, M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. **Hum Reprod Update**, v.14, n.2: p.193-194, Mar Apr 2008.

MOLLER, D.E.; FLIER, J.S. Insulin resistance mechanism, syndrome, and implications. **N Engl J Med**, v.325: p.938-948, 1991.

MORIM-PAPUNEN, L.C. *et al.* Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83: p.2566-2568, 1998a.

MORIM-PAPUNEN, L.C. *et al.* Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.69: p.691-696, 1998b.

NAGAMANI, M.; DINH, T.V.; KELVER, M.E. Hyperinsulinemia in hypertecosis of ovaries. **Am J Obstet Gynecol**, v.154: p.384-389, 1986.

NAGI, D.K.; YUDKIN, J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. **Diabetes Care**, v.16: p.621-629, 1993.

NAKAMURA, Y. *et al.* Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. **Fertil Steril**, v.67, n.2: p.256-260, 1997.

NAVARATNARAJAH, R.; PILLAY, O.C.; HARDIMAN, P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. **Semin Reprod Med**, v.26, n.1: p.62-71, 2008.

NESTLER, J.E. *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. V.24, n.6: p.1050-1052, Jun 2001.

NESTLER, J.E. *et al.* Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.68: p.1027-1032, 1989.

NESTLER, J.E.; JAKUBOWICZ, D.J. Decrease in ovarian cytochrome p450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v.335: p.617-623, 1996.

NESTLER, J.E.; JAKUBOWICZ, D.J. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian p450c17 $\alpha$  activity and serum androgens. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82: p.4075-4079, 1997.

NESTLER, J.E.; STRAUSS, J.F. Insulin as an effects of human ovarian and adrenal steroid metabolism. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v.20: p.807-832, 1991.

NEVEU, N. *et al.* 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**, v.87, n.1: p.113-120, Jan 2007.

NG, E.H.Y.; WAT, N.M.S.; HO, P.C. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries.: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. **Hum Reprod**, v.16: p.1625-1631, 2001.

NOYAN, V.; YUCEL, A.; SAGSOZ, N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.115, n.2: p.200-2005, Aug 2004.

O'DRISCOLL, J.B. *et al.* A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.41: p.231-236, 1994.

PALOMBA, S. *et al.* Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.7: p.4068-4074, Jul 2005.

PALOMBA, S.; ORIOF, J.R.; NARDO, L.G. Metformin administration *versus* laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene-citrate resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.10: p.4801-4809, Oct 2004. *Erratum* in J Clin Endocrinol Metab, v.90, n.7: p.3495, Jul 2005.

PARSANEZHAD, M.E. *et al.* Insulin resistance in clomiphene responders and non-responders with polycystic ovarian disease and therapeutic effects of metformin. **Int J Gynecol Obstet**, v.75, n.1: p.43-50, Oct. 2001.

PARSANEZHAD, M.E. *et al.* Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome And normal dehyepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. **Fertil Steril**, v.78, n.5: p.1001-1004, Nov 2002.

PASQUALI, R. *et al.* Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, v.68: p.173-179, 1989.

PIRWANY, I.R. *et al.* Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. **Hum Reprod**, v.14: p.2963-2968, 1999.

POLSON, D.W. *et al.* Polycystic ovaries: a common finding in normal women. **Lancet**, v.1: p.870-872, 1988.

PORETSKY, L. *et al.* The insulin: related ovarian regulatory system in health and disease. **Endoc Rev Aug**, v.20, n.4: p.535-582, 1999.

PORETSKY, L.; KALIM, M. The gonadotropic function of insulin. **Endocr Rev**, v.8: p.132-141, 1987.

PRATA LIMA, M.F. *et al.* Fatores insulinóides e suas proteínas ligantes: importância sobre a função ovariana – atualização. **Reprod Climat**, v.12: p.12-16, 1997.

PRIOR, J.C. *et al.* Spinal bone loss and ovulatory disturbs. **N Engl J Med**, v.1, n.323(18): p.1221-1227, Nov 1990. *Erratum*: N Engl J Med, Jun 1993.

RADON, P.A. *et al.* Impaired glucose tolerance im pregnant women with polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol**, v.94: p.194-197, 1999.

RAJA, A. *et al.* Presentation of polycystic ovary syndrome and its management with clomiphene alone and in combination with metformin. **J Ayub Med CII Abbottabad**, v.17, n.2: p.50-53, Apr Jun 2005.

RICCIO, A. *et al.* Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabets.Effect of meetformin. **Diabetes Metab**, v.17: p.180-184, 1991.

RITTMASER, R.; LORIAUX, D.L.; CUTLER JR, G.B. Sensitivity of cortisol and adrenal androgens to dexamethasone suppression in hirsute women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.61: p.462, 1985.

RODIN, A. *et al.* Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11  $\beta$ -hydroxisteroid dehydrogenase. **N Engl J Med**, v.17, n.330(7): p.460-465, Feb 1994.

RODIN, D.A. *et al.* Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women. **Clin Endocrinol**, v.49, n.1: p.91-99, Jul 1998.

RODRIGUES DE LIMA, G.; BARACAT, E.C. **Ginecologia endócrina**. São Paulo, Ed Ateneu, 1995.

RODRIGUEZ-RIGOU, L.J. *et al.* Effect of prednisone on plasma testosterone levels and on duration of phases of the menstrual cycle in hyperandrogenic women.**Fertil Steril**,v.32,n.4: p.408-413,Oct 1979.

ROSENFELD, R.L.; EHRLICH, E.N.; CLEARY, R.E. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasm androgen levels in hirsute women. **J Clin Metab**, v.34: p.92-99, 1972.

ROSENFELD, R.L. *et al.* Dysregulation of cytocrome P450c17 $\alpha$  as the cause of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.53: p.785-791, 1990.

ROUMEN, F.J. Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta analysis. **Ned Tijdschr Geneesk**, v.141, n.49: p.2401-2405, Dec 1997.

SABINO, S.M. **Avaliação do uso da metformina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos**. Belo Horizonte. 2000 (dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. 2000.

SAHIN, Y. *et al.* The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.113, n.2: p.214-220, Apr 2004.

SAGLE, M. *et al.* Recurrent early miscarriage and polycystic ovary syndrome. **Br Med J**, v.297: p.1027-1035, 1988.

SEALE, F.G.; ROBINSON, R.D.; NEAL, G.S. Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome. A report of three cases. **J Reprod Med**, v.45, n.6: p.507-510, Jun 2000.

SHARMA, A.; ATIOMO, W. Recent developments in polycystic ovary syndrome. **Curr Obstet Gynaecol**, v.13: p.281-286, 2003.

SHELLEY, D.R.; DUNAIF, A. A polycystic ovary syndrome. **Compr Ther**, v.16: p.26-34, 1990.

SHOUPE, D.; LOBO, R.A. The influence of androgens on insulin resistance. **Fertil Steril**, v.41: p.385-388, 1984.

SIEBERT, T.I. *et al.* Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. **Fertil Steril**, v.86, n.5: p.1432-1437, Nov 2006.

SIITERI, P.K.; MacDONALD, P.C. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. *In*: GREEN, R.O.; ASTWOOD, E. (ed). **Handbook of Physiology Endocrinology**, v.II: pp.615-629, 1973. Am Physiol Soc, Washington-DC.

SILLS, E.S.; PERLOE, M.; PALERMO, G.D. 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**, v.91, n.2: p.135-144, Aug. 2000.

SIR-PETEMANN, T. *et al.* Prevalence of type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. **Diabetologia**, v.45, n.7: p.959-964, Jul 2002.

SMITH, C.A.; RAVNIKAR, V.A.; BARBIERI, R.L. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. **Fertil Steril**, v.48: p.72, 1987.

SOARES, E.M. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.89, n.3: p.649-655, Mar 2008.

SPEROFF, L.; FRITZ, M.A. **Clinical gynecologic endocrinology and infertility**. 6<sup>th</sup> ed., 2005, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins.

STEIN, I.F.; LEVENTHAL, M.L. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. **Am J Obstet Gynecol**, v.29: p.181-191, 1935.

STRAUSS, J.F. Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. **Ann N Y Acad Sci**, v.997: p.42, 2003.

STROTT, C.A. *et al.* Ovarian physiology: relationship between plasma LH and steroidogenesis by the follicle and *corpus luteum*; effect of HCG. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.29:p.1157-1167, 1969.

STUART, C.A. *et al.* Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: *in vivo* response to insulin infusion. **Obstet Gynecol**, v.69: p.921, 1987.

STURROCK, N.D.; LANNON, B.; FAY, T.N. Metformin does not enhance ovulation in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. **Br J Clin Pharmacol**, v.53, n.5: p.469-473, May 2002.

TALBOTT, E.O. *et al.* Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.15: p.821-826, 1995.

TALBOTT, E.O. *et al.* Increased PAI-1 levels in women withand BMI. *In: Programs and abstracts of the 40 th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention*. Am Heart Assoc, San Diego, Ca, USA, p.13, 2000.

TANG, T. *et al.* Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome.A randomized, placebo-controlled,double-blind multicentre study. **Hum reprod**, v.21, n.1: p.80-89, Jan 2006.

TASDENIR, S. *et al.* The effect of metformin treatment to ovarian response in cases with PCOS. **Arch Gynecol Obstet**, v.269, n.2: p.121-124, Jan 2004.

TAYLOR, K. *et al.* A prospective study of the effect of 12 months treatment on serum lipids and apolipoproteins A-1 and B in type II (non-insulin-depedent) diabetes. **Diabetologia**, v.23: p.507-510, 1982.

THATCHER, S.; JACKSON, E. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformina. **Fertil Steril**, v.85: p.1002-1009, 2006.

TRIMÈCHE, S.T.D. *et al.* La Sydnrome des ovaries polykistiques en period péri-pubertaire;pomorphism clinique, iologique, métabolique ét génétique. **Gynecol Obstet Fétil**, v.32-33, 2004.

TRITOS, N.; MANTZOROS, C.H. Syndromes of severe insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.83: p.3025-3030, 1998.

TULCHINSKY, D.; CHOPRA, I.J. Estrogen androgen imbalance in patients with hirsutism and amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.39: p.164-169, 1974.

TURNER, E.I. *et al.* Investigation of adrenal function in women with oligomenorrhoe and hirsutism (clinical PCOS) from the north-east of England using an adrenal stimulation test. **Clin Endocrinol**, v.36, n.4: p.389-397, Apr 1992.

VANDERMOLEN, D.T. *et al.* 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**, v.75: p.310-315, 2001.

VASSERMAN, J. *et al.* Síndrome dos ovários policísticos: 1ª parte. **J Bras Ginec**, v.93: p. 392-395, 1997.

VELASQUEZ, E.M.; ACOSTA, A.; MENDOZA, SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol**, v.90: p.392-395, 1997.

VELASQUEZ, E.M. *et al.* Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hiperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. **Metabolism**, v.43: p.647-654, 1994.

VERMEULEN, A. *et al.* Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.29: p.1470-1480, 1969.

VGONTZAS, A.N. *et al.* Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87: p.517-520, 2001.

VOLLENHOVEN, B. *et al.* Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v.40, n.1: p.54-58, Feb 2000.

WATERWORTH, D.M. *et al.* Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. **Lancet**, p.349:986-989, 1997.

WILD, R.A. *et al.* Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.61: p.946-951, 1985.

WILD, R.A. Long-term health consequences of PCOS. **Hum Reprod Update**, v.8: p.231-241, 2002.

WILD, R.A.; LORENTZ, L.B. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today's clinician. **Clin Obstet Gynecol**, v.50, n.1: p.226-243, Mar 2007.

WU, C.H. Plasma hormones in clomiphene citrate therapy. **Obstet Gynecol**, v.49: p.443, 1977.

WU, X.K. *et al.* Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.80, n.4: p.954, 2003.

YEN, S.S.C. *et al.* Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovary disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.30: p.4354-4361, 1970.

YEN, S.S.C.; MORALES, A.J.; LAUGHLIN, G.A. Interface between extra-and intra ovarian factors in polycystic ovary syndrome. **Ann N Y Acad Sci**, v.687: p.98-111, May 1993.

YEN, S.S.C. Neuroendocrine regulation of the menstrual cycle. **Hospital Practice**, v.14: p.83-97, 1979a.

YEN, S.S.C. Polycystic ovary syndrome (hyperandrogenic chronic anovulation). *In*: YEN, S.S.C.; JAFFE, R.B.; BARBIERI, R.L. **Reproductive endocrinology**, 1999. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia Saunders.

YEN, S.S.C. The polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol**, v.12: p.177-182, 1980.

YILDIZ, B.O. *et al.* Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.5: 2031-2036, May 2003.

YŪKSEL, O. *et al.* Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **J Bone Miner Metab**, v.19, n.4: p.257-262, 2001.



## ANEXO E APÊNDICES

### Anexo A – PARECER ÉTICO

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

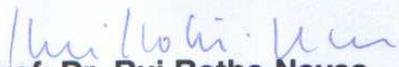
#### Parecer nº. ETIC 249/05

**Interesse: Prof. Selmo Geber**  
**Depto. de Ginecologia e Obstetrícia - FMUFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 19 de outubro de 2005, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação do uso da Melformina associada ao citrato de clomifeno em pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos e resistentes ao uso isolado de citrato de clomifeno** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Dr. Rui Rothe-Neves**  
**Vice Presidente do COEP/UFMG**

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria – 7º andar sala: 7018 - 31.270-901– BH - MG  
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

### Apêndice A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA ESTUDO DO USO DA METFORMINA EM PACIENTES PORTADORAS DE SINDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

NOME:-----

DOC DE IDENT:-----Nº-----

Declaro estar de acordo em participar do presente estudo , tendo sido esclarecida pelo meu médico assistente Dr. Roberto Carlos Machado sobre o meu quadro clínico (SINDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS) , e dos possíveis esquemas terapêuticos para o meu tratamento , bem como suas complicações e efeitos adversos.

Estou ciente de que participarei de um estudo com a utilização dos medicamentos METFORMINA E CITRATO DE CLOMIFENO e que estes ainda não são as drogas de primeira escolha para o tratamento dos ovários policísticos , sendo ainda objeto de pesquisa médica.

Os registros de minha participação serão mantidos confidencialmente podendo o comitê de Ética Médica da UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais) ter acesso a estes registros para sua averiguação e qualquer publicação não me identificará.

A minha participação nesta pesquisa é voluntária e o meu desejo em deixar de participar ou pedir desligamento poderá ser feito a qualquer momento sem haver penalidades ou afetar meu acompanhamento médico .

Se houver durante o estudo qualquer dúvida ou problema médico relacionado com a pesquisa em andamento posso comunicar com o Dr. Roberto Carlos Machado médico responsável pela condução do meu tratamento pelo telefone : 3271.8787 ou 3271.8851.

Declaro que li e entendi as informações precedentes concordando em comparecer as consultas marcadas, fazer o acompanhamento clínico proposto e a realizar os exames laboratoriais , radiológicos e ultra sonográficos envolvidos neste estudo em que estarei participando e que durante o mesmo posso engravidar.

ASSIN:-----

MÉDICO:-----

TEST:-----

GOVERNADOR VALADARES, DE DE 200

## Apêndice B – FICHA DE AVALIAÇÃO

### AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA + CITRATO DE CLOMIFENO EM SOP

#### IDENTIFICAÇÃO

REGISTRO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ D. NASC.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DOC. IDENTIDADE TIPO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_ TERMO DE CONSENTIMENTO ASSINADO

ESTADO CIVIL:  CASADA  SOLTEIRA  DIVORCIADA  OUTRA \_\_\_\_\_

#### PRIMEIRA CONSULTA

\_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ANTECEDENTES PESSOAIS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIARES: (Diabetes, ca, cardiopatia, s. o. p.) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

TABAGISTA:  SIM  NÃO. QUANTIDADE: \_\_\_\_\_ POR DIA.

#### HISTÓRIA GINECOLÓGICA E OBSTÉTRICA

MENARCA: \_\_\_\_\_ ULT CICLOS: \_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_

OBS.: (Dismenorréia, Amenórreia, Polimenórreia, Oligomenórreia, outros) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INÍCIO DE VIDA SEXUAL: \_\_\_\_\_ VIDA SEXUAL ATUAL: \_\_\_\_\_

CONTRACEPÇÃO: HORMONAL \_\_\_\_\_

DIU \_\_\_\_\_

OUTRO \_\_\_\_\_

GESTA: \_\_\_\_\_ PARA: \_\_\_\_\_ (PN: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_) AB: \_\_\_\_\_ (EXP: \_\_\_\_\_ PROV: \_\_\_\_\_) ULT. PARTO: \_\_\_\_\_

TRAT ANT. P/ ESTERILIDADE: \_\_\_\_\_

**EXAME FÍSICO:**

P: \_\_\_\_ kg PA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ mmhg ALT: \_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

HIRSUTISMO:  DISCRETO \_\_\_\_\_  MODERADO \_\_\_\_\_  GRAVE \_\_\_\_\_

ACNE MAMAS (GALACTORRÉIA?) \_\_\_\_\_

ABDOME: \_\_\_\_\_

**EXAME GINECOLÓGICO**

INSPEÇÃO: \_\_\_\_\_

ESPECULAR: \_\_\_\_\_

TOQUE: \_\_\_\_\_

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**HEMATOLÓGICOS:**

FSH (2º DIA): \_\_\_\_\_ TSH \_\_\_\_\_ T4 LIVRE \_\_\_\_\_ PROLACTINA \_\_\_\_\_

DHEA-S: \_\_\_\_\_ TESTOSTERONA TOTAL: \_\_\_\_\_ TESTOSTERONA LIVRE: \_\_\_\_\_

INSULINA (JEJUM): \_\_\_\_\_ GLICOSE (JEJUM): \_\_\_\_\_ GLIC/INS: \_\_\_\_\_

TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ CREAT \_\_\_\_\_

COLPOCITOLOGIA CERVICO-VAGINAL: \_\_\_\_\_

HISTEROSALPINGOGRAFIA: \_\_\_\_\_

**ULTRA SONOGRAFIA PELVICA ENDOVAGINAL:**

UTERO: \_\_\_\_\_ ENDOMETRIO: \_\_\_\_\_

OVD: \_\_\_\_\_ OVE: \_\_\_\_\_

ESPERMOGRAMA: \_\_\_\_\_

OUTROS EXAMES: \_\_\_\_\_

PRESCRIÇÃO: CITRATO DE CLOMIFENO (CLOMID) 100mg / DIA - 5º AO 9º DIA DO CICLO MENSTRUAL \_\_\_\_\_

## SEGUNDA CONSULTA

DATA / /

NOME: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_

P: \_\_\_\_\_ kg PA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmhg UM: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? (efeitos colaterais) \_\_\_\_\_

CONCLUSÕES DO MÊS ANTERIOR: P4 (21º DIA) \_\_\_\_\_ MONITORAGEM: \_\_\_\_\_

ANAMNESE E EXAME FÍSICO: \_\_\_\_\_

PRESCRIÇÃO: CITRATO DE CLOMIFENO (CLOMID) 100mg / DIA - 5º AO 9º DIA DO CICLO MENSTRUAL \_\_\_\_\_

RETORNO: / /

## TERCEIRA CONSULTA

DATA / /

P: \_\_\_\_\_ kg PA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmhg UM: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? (efeitos colaterais) \_\_\_\_\_

CONCLUSÕES DO MÊS ANTERIOR: P4 (21º DIA) \_\_\_\_\_ MONITORAGEM: \_\_\_\_\_

ANAMNESE E EXAME FÍSICO: \_\_\_\_\_

PRESCRIÇÃO: METFORMINA 850mg 12/12h - 60 DIAS \_\_\_\_\_

RETORNO: / /

## QUARTA CONSULTA

DATA / /

P: \_\_\_\_\_ kg PA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmhg UM: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? (efeitos colaterais) \_\_\_\_\_

CONCLUSÕES DO MÊS ANTERIOR: P4 (21º DIA) \_\_\_\_\_ MONITORAGEM: \_\_\_\_\_

ANAMNESE E EXAME FÍSICO: \_\_\_\_\_

PRESCRIÇÃO: CITRATO DE CLOMIFENO (CLOMID) 100mg / DIA - 5º AO 9º DIA DO CICLO MENSTRUAL + METFORMINA  
850mg 12/12h - 60 DIAS \_\_\_\_\_

## QUINTA CONSULTA

DATA    /    /

P: \_\_\_\_\_ kg      PA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmhg      UM: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? (efeitos colaterais) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CONCLUSÕES DO MÊS ANTERIOR: P4 (21º DIA) \_\_\_\_\_ MONITORAGEM: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ANAMNESE E EXAME FÍSICO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

PRESCRIÇÃO: CITRATO DE CLOMIFENO (CLOMID) 100mg / DIA - 5º AO 9º DIA DO CICLO MENSTRUAL + METFORMINA 850mg - 12/12h - 30 DIAS \_\_\_\_\_

RETORNO: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## SEXTA CONSULTA

DATA    /    /

P: \_\_\_\_\_ kg      PA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmhg      IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? (efeitos colaterais) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CONCLUSÕES DO MÊS ANTERIOR P4 (21º DIA) \_\_\_\_\_ MONITORAGEM: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ANAMNESE E EXAME FÍSICO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

EXAMES HEMATOLÓGICOS

DHEA-S: \_\_\_\_\_ TESTOSTERONA TOTAL: \_\_\_\_\_ TESTOSTERONA LIVRE: \_\_\_\_\_

INSULINA (JEJUM): \_\_\_\_\_ GLICOSE (JEJUM): \_\_\_\_\_ GLIC/INS: \_\_\_\_\_

TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ CREAT \_\_\_\_\_

CONCLUSÕES FINAIS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Apêndice C - VALORES DE REFERÊNCIA E TÉCNICAS DOS EXAMES

MATERIAL: SANGUE

EXAME: HORMÔNIO FOLÍCULO-ESTIMULANTE – FSH

MÉTODO: IMUNOFLUORIMETRIA

VALORES DE REFERÊNCIA EM U/L

MULHER: FASE FOLICULAR.....	2,4 a 9,3
FASE OVULATÓRIA.....	3,9 a 13,3
FASE LUTEÍNICA.....	0,3 a 8,0
MENOPAUSA.....	maior que 20,0

---

MATERIAL: SANGUE

EXAME: HORMÔNIO FOLÍCULO-ESTIMULANTE – LH

MÉTODO: IMUNOFLUORIMETRIA

VALORES DE REFERÊNCIA EM U/ML

MULHER: FASE FOLICULAR	1,6 a 9,3
FASE OVULATÓRIA	13,8 a 71,8
FASE LUTEÍNICA	0,2 a 12,8
MENOPAUSA	maior que 15,0

---

MATERIAL: SANGUE

EXAME: TSH

MÉTODO: QUIMIOLUMINESCENCIA

VALOR DE REFERÊNCIA : 0,3 A 5,0 MICRO UI/ ML

MATERIAL: SANGUE

EXAME: T4 LIVRE

MÉTODO: QUIMIOLUMINESCENCIA

VALOR DE REFERÊNCIA: 0,75 A 1,8 NANOG/ DL

MATERIAL: SANGUE

EXAME: PROLACTINA

MÉTODO: IMUNOFLUORIMETRIA

VALORES DE REFERÊNCIA EM NANOG/ML

MULHER: FASE FOLICULAR	0,6 a 17,0
FASE LUTEÍNICA	até 30,0

MATERIAL: SANGUE

EXAME: SULFATO DE DEIDROEPIANDROSTEONA

MÉTODO: QUIMIOLUMINESCÊNCIA

VALORES DE REFERÊNCIA EM NANOG / ML

<b>IDADES</b>	<b>HOMEM</b>	<b>MULHER</b>
1 mês a 4 anos	30 a 550	30 a 410
5 a 09 anos	50 a 1400	50 a 1400
10 a 11 anos	270 a 2300	150 a 2600
12 a 15 anos	200 a 5300	200 a 5300
16 a 20 anos	600 a 5000	600 a 5000
21 a 40 anos	1000 a 5500	800 a 5500
41 a 50 anos	850 a 3500	500 a 2600
51 a 80 anos	500 a 3000	200 a 2600

MATERIAL: SANGUE

EXAME: TESTOSTERONA

MÉTODO: IMUNOFLUORIMETRIA

VALORES DE REFERÊNCIA EM PICO/ML

<b>IDADES</b>	<b>HOMEM</b>	<b>MULHER</b>
Cordão	200 a 500	230 a 370
0 a 3 meses	200 a 1.000	50 a 160
4 a 12 meses	150 a 450	40 a 120
1 a 9 anos	40 a 300	30 a 200
Pré puberal	200 a 2.000	100 a 300
Adulto	2.500 a 9.500	200 a 800

MATERIAL: SANGUE

EXAME TESTOSTERONA LIVRE

MÉTODO: RADIOIMUNOENSAIO

VALORES DE REFERÊNCIA EM PICOG/ML

MULHER: FASE FOLICULAR.....	0,4 a 3,6
FASE LUTEÍNICA.....	0,5 a 3,8
USO DE CONTRACEPTIVO.....	0,3 a 2,9
MENOPAUSA.....	0,3 a 2,5

MATERIAL: SANGUE

EXAME: INSULINA

MÉTODO: IMUNOFLUORIMETRIA

VALOR DE REFERÊNCIA: 2,5 A 20,0 MICRO UI/ML

---

MATERIAL: SANGUE

EXAME GLICOSE JEJUM

MÉTODO: ENZIMÁTICO AUTOMATIZADO (COBAS MIRA PLUS-ROCHE)

VALOR DE REFERÊNCIA: 65,0 a 110 ,0 MG/DL

---

MATERIAL: SANGUE

EXAME: TRANSAMINASE OXALACÉTICA

MÉTODO: CINÉTICA-UV (COBAS MIRA PLUS-ROCHE)

VALOR DE REFERÊNCIA: 10,0 a 37,0 U/i

---

MATERIAL: SANGUE

EXAME: TRANSAMINASE PIRÚVICA

MÉTODO: CINÉTICA – UV (COBAS MIRA PLUS-ROCHE)

VALOR DE REFERÊNCIA: 10,0 a 37,0 U/I

MATERIAL: SANGUE

EXAME: CREATININA

MÉTODO: PICRATO SEM PRECIPITAÇÃO (COBAS MIRA PLUS- ROCHE)

VALOR DE REFERÊNCIA: 0,4 a 1,4 MG/DL

---

MATERIAL: SANGUE

EXAME: PROGESTERONA

MÉTODO: IMUNOFLUORIMETRIA

VALOR DE REFERÊNCIA:

FOLICULAR: 250 A 850 PICO/MG

FASE LUTEÍNICA: 3,000 A 20.000 PICO/MG

MENOPAUSA: ATÉ 940 PICO/MG

HOMENS: 200 A 800 PICO/MG