



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

Ana Raquel da Silva Moreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. António Humberto de Sena Gonçalves
Co-orientador: Dr. Danilo Koga Morimoto

Covilhã, Junho de 2011

Dedicatória

Aos meus pais, António e Joaquina.

Aos meus avós, Martinho, Olinda, Emília e Manuel.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Humberto Gonçalves, por ter aceite o meu convite para me orientar neste desafio.

Ao meu co-orientador, Dr. Danilo Morimoto, pelas críticas, apoio e esclarecimentos na área da infertilidade.

Aos meus pais por acreditarem em mim e por estarem sempre ao meu lado ao longo do meu percurso académico e me terem ajudado a vencer todos os obstáculos com que me deparei.

Ao meu namorado pelo incentivo, compreensão e carinho.

Resumo

Descrita pela primeira vez em 1935, a Síndrome do Ovário Poliquístico é caracterizada por hiperandrogenismo e oligo-anovulação. Trata-se de uma endocrinopatia muito comum afectando 5 a 10% das mulheres em idade fértil. Uma das complicações comuns é a redução da fertilidade, motivo pelo qual muitas mulheres procuram ajuda médica. A metformina, usada habitualmente no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, tem-se mostrado benéfica uma vez que regulariza os ciclos menstruais, melhora a indução da ovulação e reduz os níveis de androgénios. Pode ser utilizada isoladamente ou como adjuvante de outros tratamentos. Apesar das controvérsias, estudos demonstram para além do benefício na indução da ovulação, maior redução do peso nas pacientes obesas e baixas taxas de multiparidade e de Síndrome de hiperestimulação ovariana naquelas com resistência ao citrato de clomifeno. Para termos de comparação, foi realizada uma casuística da Unidade de Medicina de Reprodução do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE.

Palavras-chave

Síndrome do ovário poliquístico; SOP; Infertilidade; Anovulação; Metformina.

Abstract

First described in 1935, the polycystic ovary syndrome is characterized by hyperandrogenism and oligo-anovulation. This is a very common endocrine disorder affecting 5-10% of women of childbearing age. One of the common complications is reduced fertility, which is why many women seek medical help. Metformin, commonly used to treat type 2 diabetes has been shown to be beneficial since it regulates menstrual cycles, improves ovulation induction and reduce levels of androgens. It can be used alone or as adjunct to other treatments. Despite the controversies, studies show beyond the benefit in ovulation induction, greater weight reduction in obese patients and low rates of multiparous and ovarian hyperstimulation syndrome in those with resistance to clomiphene citrate. In terms of comparison, it was performed a case series of Reproductive Medicine Unit of the Hospital da Cova da Beira EPE.

Keywords

Polycystic ovary syndrome; PCOS; Infertility; Anovulation; Metformin.

Índice

| | |
|---|------|
| Lista de Figuras | viii |
| Lista de Tabelas | ix |
| Lista de Gráficos | x |
| Lista de Acrónimos | xi |
| 1 Introdução | 1 |
| 2 Síndrome do Ovário Poliquístico | 3 |
| 2.1 Definições e Critérios de Diagnóstico | 3 |
| 2.2 Etiologia | 4 |
| 2.3 Fisiopatologia | 5 |
| 2.3.1 Alterações gonadotróficas | 5 |
| 2.3.2 Alterações ovarianas | 6 |
| 2.3.3 Alterações androgénicas | 7 |
| 2.3.4 Alterações na acção da insulina | 9 |
| 2.4 Manifestações Clínicas | 11 |
| 2.4.1 Vida fetal | 11 |
| 2.4.2 Adolescência | 11 |
| 2.4.3 Idade fértil | 11 |
| 2.5 Diagnóstico Diferencial | 11 |
| 2.6 Complicações | 13 |
| 2.6.1 Reprodutivas | 13 |
| 2.6.2 Metabólicas | 13 |
| 2.6.3 Psicológicas | 14 |
| 2.7 Investigação | 14 |
| 2.7.1 História e exame objectivo | 14 |
| 2.7.2 Ecografia pélvica | 15 |
| 2.7.3 Avaliação laboratorial | 16 |
| 2.7.4 Avaliação da RI | 17 |
| 2.7.5 Perfil lipídico | 17 |
| 3 Tratamento da Infertilidade | 18 |
| 3.1 Estilo de Vida | 18 |
| 3.2 Medicação para Indução da Ovulação | 19 |
| 3.2.1 Citrato de Clomifeno | 19 |

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

| | |
|---|----|
| 3.2.2 Gonadotrofinas em baixa dose | 19 |
| 3.2.3 Inibidores da Aromatase | 19 |
| 3.3 Técnicas de Procriação Medicamente Assistida | 20 |
| 3.3.1 Inseminação Artificial Homóloga | 20 |
| 3.3.2 Fertilização <i>In Vitro</i> | 20 |
| 3.4 Perfuração Ovariana Laparoscópica | 21 |
| 3.5 Metformina | 21 |
| 3.4.1 Metformina isolada | 22 |
| 3.4.2 Metformina + modificação do estilo de vida | 22 |
| 3.4.3 Metformina + CC | 23 |
| 3.4.4 Metformina + gonadotrofinas ou FIV | 23 |
| 4 Casuística da Unidade de Medicina de Reprodução do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE. | 24 |
| 4.1 Caracterização das mulheres com infertilidade de causa ovulatória | 25 |
| 5 Conclusões Finais | 27 |
| 6 Bibliografia | 28 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Dr. Irving Stein e Dr. Michael Leventhal, médicos que descreveram pela primeira vez a Síndrome do Ovário Poliquístico | 1 |
| Figura 2 - O eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e o papel da insulina nas alterações gonadotróficas..... | 6 |
| Figura 3 - Esquema representativo da morfologia de um ovário normal e de um ovário poliquístico..... | 7 |
| Figura 4 - Os quatro estádios do hirsutismo segundo a escala de Ferriman e Gallwey | 8 |
| Figura 5 - Escala de Savin da alopecia androgénica | 9 |
| Figura 6 - Representação esquemática das características fisiopatológicas da SOP..... | 10 |
| Figura 7 - Mulher que apresenta <i>Acantosis nigricans</i> | 14 |
| Figura 8 - Imagem ecográfica de um ovário poliquístico, via endovaginal em comparação com a via transabdominal | 15 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de SOP..... | 3 |
| Tabela 2 - Critérios de SM em mulheres com SOP | 13 |
| Tabela 3 - Testes laboratoriais para exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo | 16 |

Lista de Gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Distribuição da amostra por idades..... | 24 |
| Gráfico 2 - Distribuição da amostra por tempo de infertilidade | 24 |
| Gráfico 3 - Distribuição das mulheres por factores ovulatórios | 25 |
| Gráfico 4 - Percentagem de mulheres com SOP na amostra | 25 |
| Gráfico 5 - Distribuição das mulheres com SOP por idade..... | 26 |
| Gráfico 6 - Distribuição das mulheres com SOP por tempo de infertilidade | 26 |
| Gráfico 7 - Distribuição das mulheres com SOP em relação ao IMC..... | 26 |

Lista de Acrónimos

| | |
|------------|---|
| ACTH | Hormona Adrenocorticotrófica |
| AES | <i>Androgen Excess Society</i> |
| CC | Citrato de Clomifeno |
| CHCB | Centro Hospitalar Cova da Beira |
| DG | Diabetes Gestacional |
| DHEAS | Sulfato de Diidroandrosterona |
| DCV | Doença Cardiovascular |
| DM | Diabetes Mellitus |
| ESHRE/ASRM | <i>European Society of Human Reproduction and Embriology/American Society for Reproductive Medicine</i> |
| FDA | <i>U.S. Food and Drug Administration</i> |
| FIRI | <i>Fasting Insulin Resistance Index</i> |
| FIV | Fertilização <i>In Vitro</i> |
| FSH | Hormona Folículo Estimulante |
| GnRH | Hormona Libertadora de Gonadotrofinas |
| GSR | Glândulas Supra-renais |
| HAC | Hiperplasia Adrenal Congénita |
| hCG | Gonadotrofina Coriónica Humana |
| HDL | Lipoproteína de Alta Densidade |
| HOMA-IR | <i>Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance</i> |
| HTA | Hipertensão Arterial |
| IUI | Inseminação Intra-uterina |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| LDL | Lipoproteína de Baixa Densidade |
| LH | Hormona Luteinizante |
| NIH | <i>National Institutes of Health</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| POL | Perfuração Ovariana Laparoscópica |
| PTGO | Prova de Tolerância à Glicose Oral |
| QUICKI | <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i> |
| RI | Resistência à Insulina |
| SHBG | Globulina de Ligação à Hormona Sexual |
| SHO | Síndrome de Hiperestimulação Ovariana |

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

| | |
|------|--|
| SM | Síndrome Metabólica |
| SOP | Síndrome do Ovário Poliquístico |
| TG | Triglicerídeos |
| TPMA | Técnicas de Procriação Medicamente Assistida |
| TSA | Tumor Secretor de Androgénios |
| TSH | Hormona Estimulante da Tiróide |
| UMR | Unidade de Medicina de Reprodução |

1 Introdução



Figura 1 - Dr. Irving Stein e Dr. Michael Leventhal, médicos que descreveram pela primeira vez a Síndrome do Ovário Poliquístico¹

Em 1935, Stein e Leventhal descreveram pela primeira vez o ovário poliquístico como causa frequente de amenorreia e hirsutismo em mulheres obesas que procuravam tratamento para a infertilidade.²

Actualmente, a Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é reconhecida como a endocrinopatia mais comum, afectando 5-10% de mulheres em idade fértil.^{2,3} É também a causa mais comum de infertilidade anovulatória. No entanto encontra-se subdiagnosticada pelo facto de algumas mulheres não considerarem as irregularidades menstruais e o hirsutismo um problema médico.⁴

A sua etiologia é desconhecida; porém alguns estudos sugerem uma origem genética influenciada pelo ambiente gestacional e/ou por factores ambientais.^{2,3,5,6}

Trata-se de uma síndrome muito heterogénea quer a nível da apresentação clínica quer das manifestações laboratoriais.

O diagnóstico de SOP tem complicações médicas a longo prazo, com aumento do risco de infertilidade, síndrome metabólica (SM), tolerância diminuída à glicose, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, doença cardiovascular (DCV), obesidade, hipertensão arterial (HTA), síndrome de apneia obstrutiva do sono e cancro do endométrio, mama e ovário.⁷⁻¹⁴

O tratamento depende dos sintomas presentes e pode, muitas vezes, ser amenizado pela perda de peso, se for o caso.²

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

A infertilidade tem sido considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública. Um dos objectivos centrais do Programa de Acção da Conferência das Nações Unidas sobre população e desenvolvimento - *garantir a todos os indivíduos, em 2015, o acesso a serviços de saúde reprodutiva de qualidade*.¹⁵

Para atingir esse objectivo devem ser desenvolvidas estratégias que contribuam de forma global para a saúde e o bem-estar reprodutivos, quer através da prevenção, quer da resolução de problemas, dando respostas adequadas às necessidades específicas de cada indivíduo ao longo do ciclo de vida.¹⁵

Em 2009 foi criada no Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB) a Unidade de Medicina de Reprodução (UMR), inaugurada no dia 9 de Novembro de 2010, que vai servir os distritos de Castelo Branco, Guarda e Portalegre. O CHCB tornou-se assim o primeiro hospital do interior do país com uma UMR que vai permitir a procriação medicamente assistida.

Sendo a infertilidade uma patologia cada vez mais frequente e com a abertura da UMR no CHCB, achei pertinente realizar uma monografia sobre o tema e incluir a casuística do Serviço para enriquecimento do trabalho.

Para tal, realizei uma breve revisão bibliográfica sobre a SOP e o tratamento da infertilidade decorrente desta síndrome. Recorri a diversos motores de busca (Pubmed/Medline, Biblioteca Online do Conhecimento (B-on), UpToDate) e livros/tratados da área de Ginecologia. As palavras-chave usadas foram Síndrome do ovário poliquístico, SOP, Infertilidade, Anovulação e Metformina. Limitei a minha pesquisa a língua inglesa e portuguesa e dei preferência a publicações da última década.

2 Síndrome do Ovário Poliquístico

2.1 Definição e Critérios de Diagnóstico

Não existe nenhuma definição de SOP universalmente aceita.¹⁶

Em 1990, na conferência do *National Institutes of Health* (NIH), foram definidos como critérios de diagnóstico a presença de oligo-anovulação e hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, inexplicados por outras causas.^{3,16-20}

Posteriormente, no consenso de 2003 da *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM), definiram-se os critérios de diagnóstico de Roterdão, como a existência de dois de três critérios seguintes: oligo-anovulação, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico inexplicados por outras causas e/ou presença de ovários poliquísticos.^{2,3,16,18-21}

Em 2006 a *Androgen Excess Society* (AES), definiu SOP como a presença em simultâneo de hirsutismo e/ou hiperandrogenismo e oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos, excluindo-se outras causas de hiperandrogenismo.^{3,4,16,22}

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de SOP. Adaptado de Barth JH et al²³

| | |
|-----------------------------------|---|
| NIH (1990) | <p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico 2. Oligo-anovulação 3. Exclusão de distúrbios relacionados |
| ESHRE/ASRM (Roterdão 2003) | <p><i>Inclui dois dos seguintes e exclusão de distúrbios relacionados:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligo ou anovulação 2. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo 3. Ovários poliquísticos |
| AES (2006) | <p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hirsutismo e/ou hiperandrogenismo 2. Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos 3. Exclusão de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados |

Os critérios da ESHRE/ASRM prevalecem sobre os do NIH, uma vez que incluem critérios ecográficos para o diagnóstico de ovários poliquísticos. Esses critérios são os seguintes: presença de doze ou mais folículos com 2 a 9 mm de diâmetro num ou em ambos os ovários e/ou aumento do volume ovariano (maior que 10 cm³).^{2,16}

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

A anovulação crónica na maioria das vezes manifesta-se como oligomenorreia (ciclo menstrual com intervalo superior a 35 dias e inferior a 90 dias) ou amenorreia (intervalo superior a 90 dias).²⁴

Ciclos anovulatórios decorrentes de níveis constantes e prolongados de estrogénios, sem oposição progestogénica, levam a um feedback negativo, reduzindo os níveis de estrogénio e provocando hemorragia uterina disfuncional (pode decorrer de alterações locais e sistémicas, na dependência de uma série de factores como idade, perfil hormonal, doenças sistémicas associadas, alterações anatómicas, uso de medicações, entre outras) e fertilidade diminuída.^{10,24}

Os sinais clínicos do hiperandrogenismo incluem hirsutismo, acne, alopecia androgénica (calvície com padrão masculino) e virilização franca (hipertrofia de clitóris, aumento da massa muscular e modificação do tom de voz).^{2,24}

Síndromes com características de apresentação semelhantes devem ser excluídas: tumor secretor de androgénio, androgénios exógenos, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita (HAC), acromegalia, defeitos genéticos na acção da insulina, amenorreia hipotalâmica primária, insuficiência ovariana primária, doença da tiróide e distúrbios de prolactina.^{2,16}

2.2 Etiologia

A etiologia exacta da SOP é desconhecida mas parece existir uma origem genética e maior propensão em algumas famílias.

Num estudo efectuado em familiares de primeiro grau de 93 doentes verificou-se que em 35% das mães pré-menopáusicas e em 40% das irmãs existiam critérios de SOP.^{21,25} Num outro estudo, foram avaliadas 115 irmãs de 80 mulheres com SOP, constatando-se que 22% tinham critérios de SOP.^{21,26}

Factores ambientais também podem estar envolvidos pois a SOP também pode ser adquirida pela exposição a androgénios em excesso a qualquer altura durante os anos férteis.²

A obesidade não parece ser um factor etiológico de SOP, mas pode acelerar o seu início, em virtude da resistência à insulina (RI) associada e hiperinsulinemia compensatória.²⁷

2.3 Fisiopatologia

As características fisiopatológicas da SOP não são totalmente compreendidas, mas sabe-se que envolvem interações complexas entre as gonadotrofinas, os ovários, os androgénios e a insulina.²⁸

2.3.1 Alterações gonadotróficas

A produção hipofisária de Hormona Luteinizante (LH) e Hormona Folículo Estimulante (FSH) é um evento fundamental para a função reprodutiva. Para que a hipófise produza e liberte essas hormonas, ela depende da estimulação realizada pela Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH).¹⁰

Em resposta à estimulação da LH, as células da teca ovariana sintetizam androgénios. A FSH é responsável pela regulação da actividade da aromatase nas células da granulosa, determinando a quantidade de estrogénio sintetizada a partir dos precursores androgénicos.¹⁰

A frequência do estímulo da GnRH determina, em parte, a proporção relativa de LH e FSH sintetizadas. Porque as mulheres com SOP parecem ter um padrão anormal de pulsatilidade das gonadotrofinas, com aumento da LH e da sua relação com a FSH, mais comum em doentes com peso normal, pode-se inferir que a frequência da pulsatilidade da GnRH deve estar acelerada nesta síndrome.^{2,4,10}

Sendo a progesterona capaz de retardar o gerador de pulsos de GnRH, níveis diminuídos desta hormona em circulação, em mulheres com SOP, pode acarretar uma alteração na pulsatilidade de GnRH, aumento dos níveis de LH e excesso de androgénios ovarianos.¹⁰

O aumento de LH é detectado em cerca de 60% das mulheres com SOP, enquanto o aumento da razão LH/FSH pode ser observado em mais de 95%, se forem excluídas mulheres que ovularam recentemente.²⁰

A concentração de prolactina pode estar ligeiramente elevada.^{2,16}



Figura 3 - Esquema representativo da morfologia de um ovário normal e de um ovário poliquístico³¹

2.3.3 Alterações androgénicas

A produção excessiva de androgénios ovarianos está no cerne da SOP.³² Estudos sugerem que as células teca do ovário, em mulheres com SOP, são mais eficientes na conversão de precursores androgénicos em testosterona do que as células teca normais.¹⁰

O aumento da secreção de androgénios decorre da estimulação ovariana e adrenal.¹⁶ A LH estimula as células teca e, em doentes com RI, a insulina pode estimular a secreção de androgénios nas glândulas supra-renais (GSR) e nos ovários. Devido à diminuição de FSH, em relação à LH, as células da granulosa não podem aromatizar os androgénios para estrogénios, com uma consequente diminuição dos níveis de estrogénio e da ovulação. Estas doentes apresentam, assim, concentrações séricas elevadas de testosterona, androstenediona e sulfato de diidroandrosterona (DHEAS).²⁸

O excesso de androgénios afecta principalmente o aparelho pilossebáceo e o sistema reprodutor. Os pêlos da área púbica, axilar, esternal e facial são sensíveis aos androgénios. À medida que aumentam os níveis de androgénios, mais penugens nas áreas androgénio-sensíveis são convertidas em pêlos terminais, resultando em hirsutismo.³³

A escala de Ferriman e Gallwey atribui a cada região examinada uma pontuação de 1 a 4. Pontuações superiores a 8 são características de hirsutismo e implicam necessidade de investigação diagnóstica (Figura 4).³³

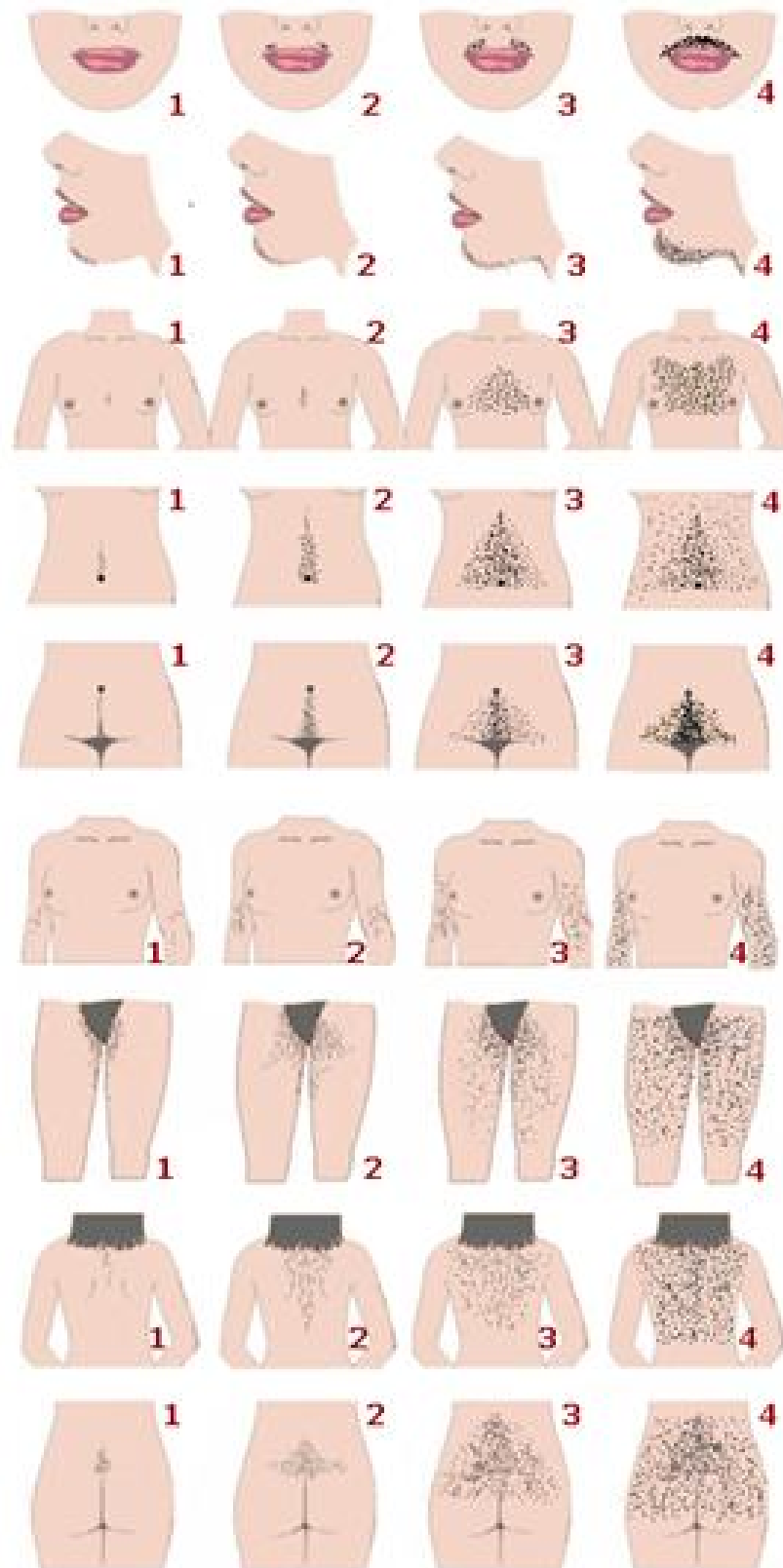


Figura 4 - Os quatro estadios do hirsutismo segundo a escala de Ferriman e Gallwey³⁴

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

Acne e pele oleosa estão associadas ao hirsutismo. Os androgénios actuam sobre o aparelho pilossebáceo para aumentar a produção de sebo e têm um papel importante no desenvolvimento da acne.³³

Alopécia androgénica é outra condição associada ao excesso de androgénios. É caracterizada por perda de cabelo no topo do couro cabeludo poupando o couro cabeludo frontal e occipital (calvície masculina).³³

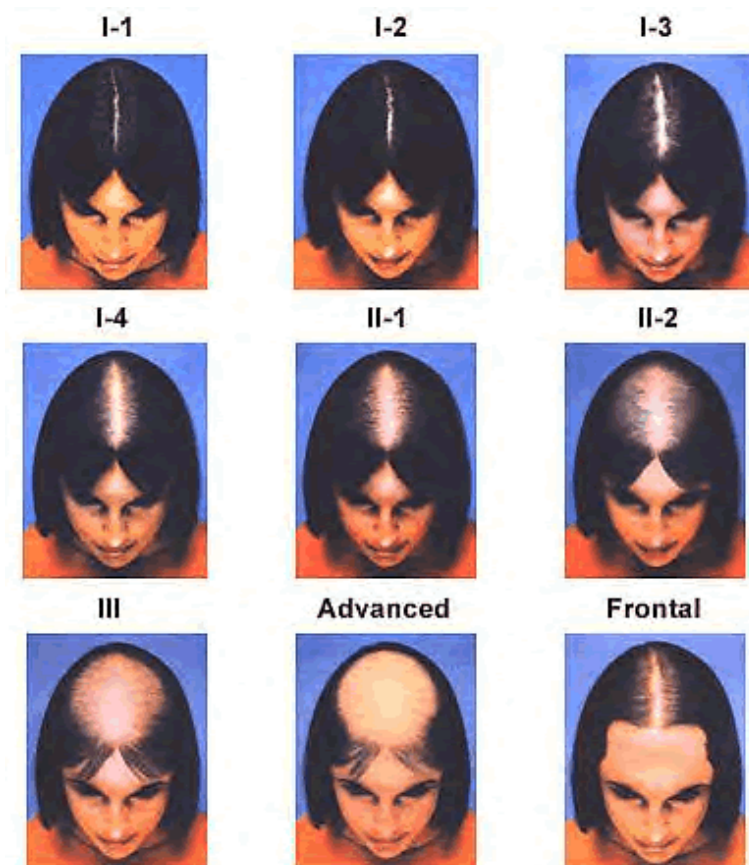


Figura 5 - Escala de Savin da alopecia androgénica³⁵

2.3.4 Alterações na acção da insulina

A maioria das mulheres com SOP, independentemente do peso, desenvolve algum grau de RI.^{28,29}

A RI e a hiperinsulinemia secundária têm um papel importante na SOP, incluindo o excesso de androgénios e a anovulação. Os ovários parecem permanecer sensíveis ou até hipersensíveis à insulina, mesmo quando os tecidos alvo habituais, como o músculo e o tecido adiposo, manifestam RI.²⁸

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

A obesidade está presente em 35 a 60% das mulheres com SOP e impede a ovulação normal através de três mecanismos: aumenta a aromatização periférica dos androgênios; diminui os níveis de globulina de ligação à hormona sexual (SHBG) com aumento da testosterona livre e de estradiol livre; aumenta os níveis de insulina, o que estimula a produção de androgênios pelo estroma ovárico. Além disso, diversos estudos demonstram que a obesidade atenua a resposta da LH à GnRH e aumenta o hirsutismo.³⁶

A RI tem sido associada à adiponectina (hormona secretada pelos adipócitos que regula os níveis de metabolismo lipídico e dos hidratos de carbono), que é encontrada em níveis baixos em mulheres magras ou obesas com SOP.³⁰

Em muitas pacientes, as células beta do pâncreas, eventualmente, deixam de responder e a diminuição dos níveis de insulina pode levar a intolerância à glicose ou DM tipo 2 não insulino-dependente. A hiperinsulinemia conduz a HTA e aumenta o risco cardiovascular, nomeadamente por aumento dos triglicéridos (TG) e pela diminuição dos níveis de colesterol HDL.³⁰

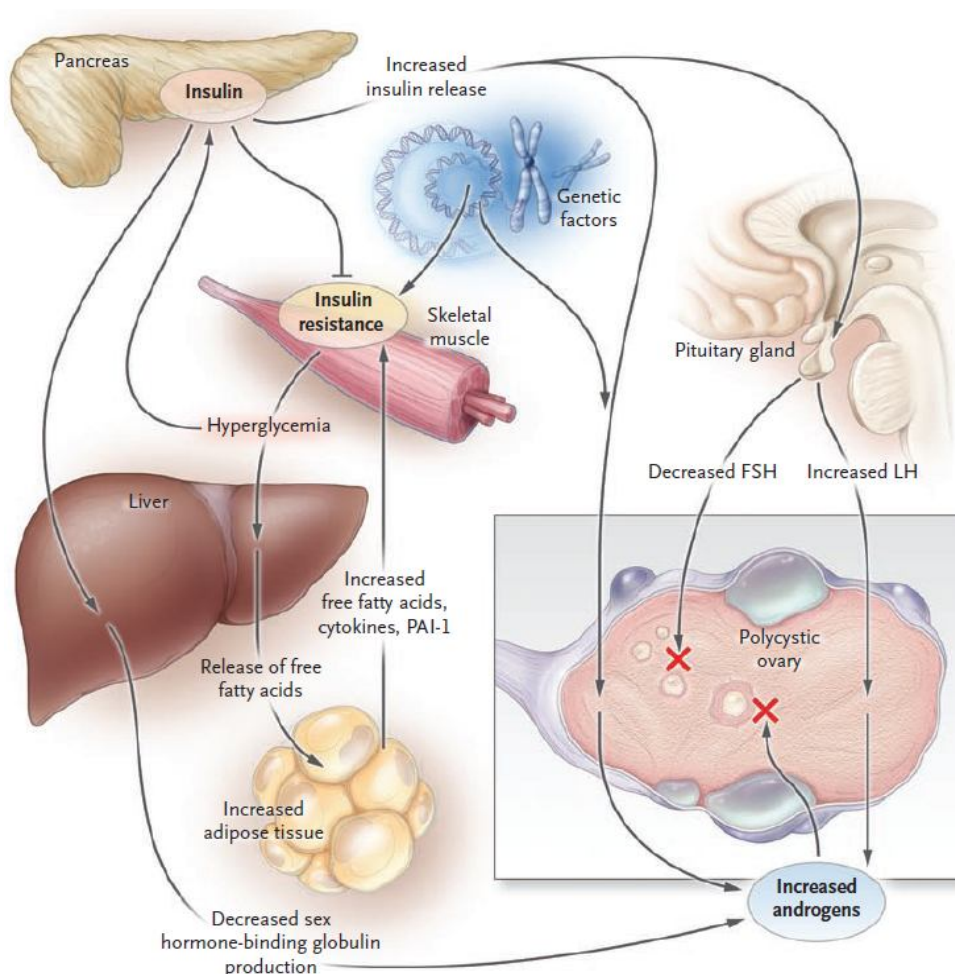


Figura 6 - Representação esquemática das características fisiopatológicas da SOP²

2.4 Manifestações Clínicas

A SOP é uma condição permanente, que pode ter efeitos em todas as idades, não apenas no período reprodutivo.³

2.4.1 Vida fetal

Pode ocorrer atraso do crescimento intra-uterino ou nascimento pós-termo. Investigadores alegam que estas crianças são propensas a hiperinsulinismo, puberdade precoce e sinais de SOP no início da vida reproductiva.^{3,37,38}

2.4.2 Adolescência

Normalmente apresentam oligomenorreia ou amenorreia, hirsutismo, acne e distúrbios do peso.³⁹

2.4.3 Idade fértil

As mulheres nesta idade sofrem de anovulação, irregularidades menstruais, excesso de peso e hirsutismo. Têm um risco aumentado de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) e gravidez multifetal, bem como maior risco de complicações durante a gravidez (exacerbadas pelos tratamentos de infertilidade).^{3,16}

2.5 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de SOP inclui outras causas de hiperandrogenismo e irregularidades menstruais, como Tumor Secretor de Androgénios (TSA), androgénios exógenos, síndrome de Cushing, HAC, acromegalia, defeitos genéticos na acção da insulina, amenorreia hipotalâmica primária, insuficiência ovariana primária, doença da tiróide e distúrbios da prolactina.^{8,16,39,40}

O TSA do ovário ou das GSR é uma causa rara de hiperandrogenismo, que muitas vezes imita a SOP. As mulheres acometidas tendem a ter início súbito dos sintomas, desenvolvimento precoce de sinais de virilização franca e elevação dos níveis de androgénios circulantes. Níveis de testosterona total maiores que 200 ng/dl e de DHEAS acima de 700 µg/dl devem levantar a suspeita de TSA do ovário ou das GSR, respectivamente.^{16,40}

A síndrome de Cushing é caracterizada por produção excessiva de cortisol. Os androgénios são formados como intermediários na cadeia enzimática que se finaliza com a produção dos corticóides. Assim, sobrevém produção excessiva de cortisol e aumento na formação de androgénios, que pode levar a hiperandrogenismo e a anovulação crónica e, portanto, simular um quadro de SOP. O excesso de cortisol leva a outros sinais clínicos característicos, aumento da deposição de gordura na face (*moon face*), presença de telangiectasia e atrofia da pele e, em casos mais graves, HTA e DM. Para diagnóstico da síndrome de Cushing, pode realizar-se

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

um teste simples de supressão da adrenal (administra-se 1 mg de dexametasona às 23 horas e doseia-se o nível plasmático de cortisol às 8 horas da manhã do dia seguinte, níveis de cortisol <7,5 mg/dl descartam a doença).^{16,20,40}

A HAC deve ser descartada (medição de 17-hidroxiprogesterona) em doentes com quadro clínico de hirsutismo e oligomenorreia. É um distúrbio autossómico recessivo secundário a defeitos genéticos da enzima esteroidogénica 21-hidroxilase (CYP21), afectando 1 a 10% das mulheres hirsutas.²¹ Um bloqueio na biossíntese do cortisol leva à perda de inibição do feedback negativo, aumento da secreção de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH), e posterior excesso produção de androgénios adrenais.⁴¹

As doenças da tiróide, tanto hipo quanto hipertiroidismo, podem levar a quadros de irregularidade menstrual e anovulação crónica. No hipotiroidismo níveis aumentados de TSH podem potenciar a secreção de prolactina.³⁹

Na hipófise, a hiperprolactinemia é compensada pelo aumento da secreção de dopamina, que contribui para a diminuição da libertação de GnRH e conseqüente hipo-actividade hipofisária e ovariana, denotando a anovulação crónica. Actua ainda nos ovários e nas GSR acarretando aumento da secreção de androgénios.³⁹

Na presença de anovulação crónica, ciclos menstruais irregulares e hiperandrogenismo, deve-se avaliar a função tiroideia (Hormona Estimulante da Tiróide (TSH) e T4 livre), para excluir doença tiroideia, e dosear os níveis de prolactina e de LH para excluir distúrbios do hipotálamo ou da hipófise. Valores de TSH <0,3 e/ou T4 livre >1,7 sugerem hipertiroidismo, valores de TSH >5 e/ou T4 livre <0,7 sugerem hipotiroidismo. Considera-se hiperprolactinemia se prolactina >20-30 µg/L e deficiência gonadotrófica se LH <2 UI/L.³⁹

A restrição calórica extrema e/ou exercício físico podem causar amenorreia hipotalâmica funcional, definida por amenorreia pelo menos de 6 meses (teste de gravidez negativo), com níveis de estrogénio plasmático baixo, que não responde a progestagénio na indução da menstruação. Esta situação não deve ser confundida com a anovulação crónica relacionada com SOP.³⁹

Uma mulher com ovários poliquísticos, sem distúrbios ovulatórios e hiperandrogenismo, não pode ser diagnosticada com SOP.²⁰

2.6 Complicações

2.6.1 Reprodutivas

Nas mulheres com SOP, a anovulação crónica pode levar a redução da fertilidade.⁴⁰ Outros factores como a inferior qualidade do oócito, defeitos no desenvolvimento do endométrio e anormalidades da implantação também contribuem para a diminuição da fertilidade.⁴²

Há uma maior prevalência de hiperplasia endometrial e carcinoma, devido ao estímulo constante pelos estrogénios e à ausência da inibição da progesterona.^{10,20,39,40}

2.6.2 Metabólicas

As consequências da SOP vão além do eixo reprodutivo. As mulheres com essa desordem têm um risco aumentado para o desenvolvimento de anormalidades metabólicas e cardiovasculares semelhantes às que compõem a SM.¹⁰

A SM surge da RI que acompanha uma disfunção do tecido adiposo. É factor de risco para doença arterial coronária, DM, hepatopatias e várias neoplasias. As suas manifestações clínicas incluem HTA, hiperglicemia, dislipidemia e obesidade abdominal. Os marcadores de DCV, como a espessura íntima-média da artéria carótida, a calcificação das coronárias e a proteína C reactiva, também são anormais nestas mulheres.^{40,43}

A SOP pode ser vista como uma forma de SM específica de género e o termo "síndrome do XX" tem sido sugerido para reforçar esta associação.¹⁰

A prevalência da SM é duas a três vezes maior entre mulheres com SOP do que em mulheres normais, com a mesma idade e mesmo Índice de Massa Corporal (IMC), e 20% das mulheres com menos de 20 anos com SOP têm SM.²⁸

Tabela 2 - Critérios de SM em mulheres com SOP. *Adaptado de The Rotterdam ESHRE/ASRM²⁰*

| Factor de risco | Pelo menos 3 de 5 para fazer diagnóstico |
|--------------------------------------|---|
| 1. Obesidade abdominal | Perímetro abdominal ≥ 88 cm (ou IMC > 30 Kg/m ²) |
| 2. TG | TG ≥ 150 mg/dl |
| 3. HDL | < 50 mg/dl |
| 4. PA | $\geq 130/85$ mmHg |
| 5. Glicose em jejum e 2 h da PTGO | 110-126 mg/dl e/ou 140-199 mg/dl |

PA: Pressão arterial; PTGO: Prova de Tolerância à Glicose Oral

2.6.3 Psicológicas

Existe maior prevalência de depressão, distúrbios alimentares, redução da qualidade de vida e menor satisfação sexual nas doentes com SOP.⁴⁰

2.7 Investigação

2.7.1 História e exame objectivo

Deve-se realizar uma anamnese detalhada com história menstrual (idade da menarca, presença de sintomas de ovulação ou dos sintomas pré-menstruais), gestações anteriores ou abortos, antecedentes medicamentosos (androgénios exógenos, contraceptivos orais), história familiar (DM e DCV).^{3,16,36}

Na presença de amenorreia inexplicável recente deve-se excluir gravidez.³⁶

No exame objectivo deve-se avaliar a pressão arterial, IMC, perímetro abdominal, sinais de hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo, alopecia androgénica) e *acantosis nigricans*.^{10,16}

A *Acantosis nigricans* é um marcador de RI, manifestando-se como uma pigmentação verrucosa da pele, cizento-acastanhada, localizada no pescoço, axilas, virilhas ou sulco infra-mamário. A sua presença em mulheres com hiperandrogenismo está dependente da presença e da gravidade do hiperinsulinismo.³⁶



Figura 7 - Mulher que apresenta *Acantosis nigricans*⁴⁴

O exame ginecológico deve ser executado para exclusão de outras causas de hemorragia e aborto. A hipertrofia do clitóris leve não é incomum, mas um aumento significativo levanta a possibilidade de virilização.^{3,16}

2.7.2 Ecografia pélvica

O método imagiológico de escolha é a ecografia, endovaginal e/ou transabdominal. A ressonância magnética é útil como adjuvante mas, apesar de ser mais sensível, as suas conclusões são menos específicas.³

O diagnóstico ecográfico de ovários poliquísticos é estabelecido de acordo com os seguintes critérios:^{20,39}

- Presença de 12 ou mais folículos em cada ovário medindo 2 a 9 mm de diâmetro; ou
- Aumento do volume do ovário ($\geq 10 \text{ cm}^3$).

Tais critérios baseiam-se na avaliação ecográfica endovaginal, e cerca de 20% das mulheres recusa-se a realizar a ecografia por esta via.³⁹

Se houver evidência de um folículo dominante ($>10 \text{ mm}$) ou um corpo lúteo implica a repetição do exame. A presença de um quisto anormal ou assimetria ovariana exige investigação mais aprofundada.²⁰

Se o endométrio estiver espessado deve ser feita avaliação ulterior para excluir patologia endometrial significativa.^{3,16,38}

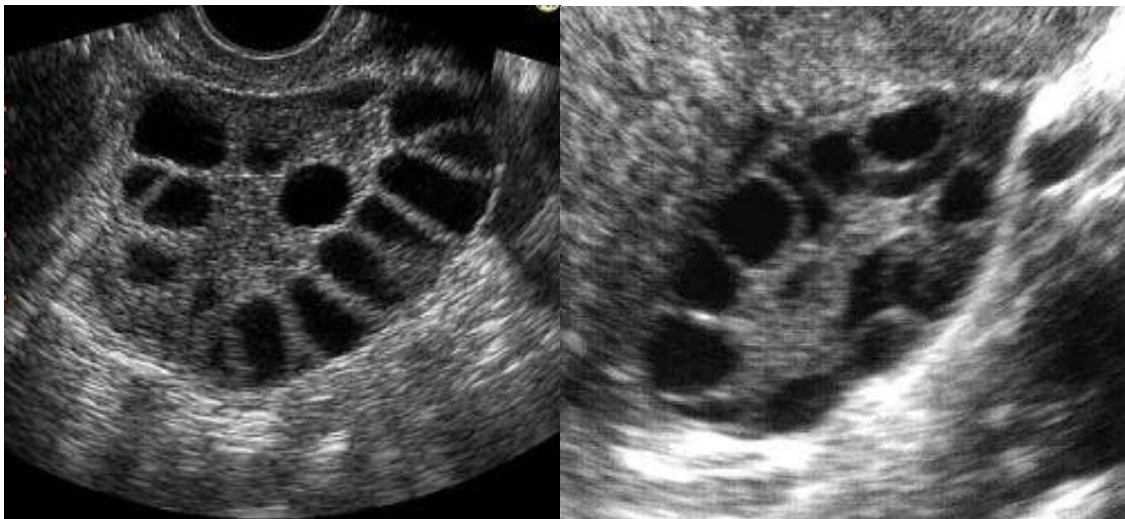


Figura 8 - Imagem ecográfica de um ovário poliquístico, via endovaginal em comparação com a via transabdominal⁴⁵

Este método também é útil para prever o resultado da fertilidade com o citrato de clomifeno (CC), o risco de SHO e ajudar a decidir se a maturação de oócitos *in vitro* é desejável.²⁰

2.7.3 Avaliação Laboratorial

Tabela 3 - Testes laboratoriais para exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo

| Diagnóstico | Características | Teste laboratorial | Observações |
|--|---|------------------------------|--|
| TSA | Virilização franca | Testosterona, DHEAS | Elevações modestas podem existir na SOP. Níveis de testosterona total > 200ng/dl e de DHEAS > 700µg/dl devem levantar a suspeita de TSA do ovário ou das GSR, respectivamente. |
| Síndrome de Cushing | <i>Moon face</i> , amenorreia, hirsutismo | Cortisol, Creatinina de 24h | 1 mg de dexametasona às 23h doseia-se o nível plasmático de cortisol às 8h da manhã seguinte, níveis de cortisol <7,5 mg/dl descartam a doença. |
| HAC | Hirsutismo, irregularidades menstruais | 17-hidroxiprogesterona manhã | Bloqueio na biossíntese do cortisol, aumento compensatório da ACTH e excesso de produção de androgénios. |
| Hipotiroidismo | Fadiga, ganho ponderal, queda de cabelo, irregularidades menstruais | TSH, T4 livre | TSH >5 e/ou T4 livre <0,7 |
| Hiperprolactinemia | Amenorreia, infertilidade, galactorreia | Prolactina | > 20-30µg/L |
| Hipogonadismo hipogonadotrófico | Atraso puberal | LH, FSH | 100 µg de GnRH e fazem-se medições hormonais em 3 tempos: basal, 30 e 60 minutos. LH/FSH aumentada sugere SOP. |

2.7.4 Avaliação da RI⁴⁶

Após condições basais fisiológicas (jejum noturno) os níveis sanguíneos de insulina (I_0) e da glicose (G_0) podem ser correlacionados e permitem o cálculo de um índice da sensibilidade (ou resistência) à insulina.

Destacam-se os seguintes índices:

- Razão G/I que se for < 6 sugere RI:

$$G/I = G_0 \text{ (mg/dl)} / I_0 \text{ (}\mu\text{U/ml)} \text{ (1)}$$

- HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance*), sendo os valores médios $2,06 \pm 0,14$:

$$\text{HOMA-IR} = [I_0 \text{ (}\mu\text{U/ml)} \times G_0 \text{ (mmol/l)}] / 22,5 \text{ (2)}$$

- FIRI (*Fasting Insulin Resistance Index*), com um valor médio teórico de 1:

$$\text{FIRI} = [I_0 \text{ (}\mu\text{U/ml)} \times G_0 \text{ (mmol/l)}] / 25 \text{ (3)}$$

- QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), sendo os valores médios: $0,382 \pm 0,007$:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log I_0 \text{ (}\mu\text{U/ml)} + \log G_0 \text{ (mg/ml)}] \text{ (4)}$$

- PTGO (Prova de Tolerância à Glicose Oral) - glicemia 140-199 mg/dl, às 2h.

Estes índices são de simples determinação, têm uma boa correlação com as técnicas mais fiáveis de medição da sensibilidade à insulina e são reprodutíveis.

2.7.5 Perfil lipídico

Devem ser doseados os níveis de colesterol total, HDL, LDL e TG.^{3,16} Valores de referência para o colesterol total <200 mg/dl, HDL >50 mg/dl para adultos e >40 mg/dl para adolescentes, LDL <100 mg/dl e TG <150 mg/dl.⁴⁶

3 Tratamento da Infertilidade

A OMS define infertilidade como a “ausência de gravidez após dois anos de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção”. Existe, no entanto, consenso em considerar que após um ano, deve ser iniciado um processo de avaliação de eventuais factores envolvidos.¹⁵

A causa da infertilidade em pacientes com SOP é geralmente a falta de ovulação devido a um defeito no desenvolvimento dos folículos além de 10 mm. A maioria dos ciclos é anovulatória, sendo a indução da ovulação essencial.³

Não existe nenhum esquema para orientar as escolhas iniciais e posteriores de métodos de indução da ovulação em mulheres com SOP.¹⁶

Um estudo recente da ESHRE/ASRM recomenda, que antes de qualquer intervenção ser iniciada, o aconselhamento pré conceptivo deve enfatizar a importância da modificação do estilo de vida, especialmente da perda de peso e do exercício físico em doentes obesas, cessação tabágica, e redução do consumo de álcool.¹⁶

Em relação às drogas indutoras da ovulação, todas estão associadas a aumento da gravidez múltipla e riscos obstétricos e neonatais relacionados.¹⁶

3.1 Estilo de Vida

Uma pequena redução do peso foi suficiente para levar à ovulação e aumentar a sensibilidade à insulina em 71% de obesas anovulatórias, parecendo que a redução da gordura abdominal associada à resistência à insulina contribui para a restauração da ovulação.⁴⁷ A perda de peso também aumenta a concentração de SHBG, reduz a concentração de testosterona e a estimulação androgénica da pele, melhora a função menstrual e favorece a concepção.³⁸

Hollmann e colaboradores estudaram 58 mulheres obesas anovulatórias com perda de peso média de 10,2 Kg, verificando que 80% teve melhoria dos ciclos menstruais e 29% engravidaram.³² Estudos de Huber-Buchholz e colaboradores, em 18 mulheres com SOP e anovulação, verificaram que com perdas de peso de 2 a 5%, 9 doentes regularizaram os ciclos menstruais e 2 engravidaram.⁴⁷ Clark e colaboradores demonstraram que mesmo uma redução de 5% na massa corporal restaura a ovulação e a fertilidade e elaboraram um programa de exercício e alimentação saudável, que se tornou um modelo em todo o mundo para o tratamento de SOP.^{48,49}

Embora as alterações no estilo de vida sejam difíceis de manter, as mulheres que querem engravidar estão muito motivadas, tornando esta a intervenção de primeira linha em mulheres com excesso de peso com SOP.^{47,50}

3.2 Medicação para Indução da Ovulação

3.2.1 Citrato de Clomifeno

O CC tem sido tradicionalmente o tratamento de primeira linha para indução da ovulação. Trata-se de um antagonista oral do estrogénio que eleva as concentrações de FSH e induz o crescimento folicular na maioria das mulheres com SOP e anovulação.⁵¹

A terapia pode ser monitorizada pelos níveis de estrogénio, de progesterona lútea (>20 nmol/L) e exame ecográfico dos folículos. CC irá restaurar a ovulação em aproximadamente 75% e induzir a gravidez em 35-40% das mulheres anovulatórias com SOP.⁵¹

Na situação rara em que os efeitos colaterais limitam tratamento, o tamoxifeno (20 mg para cada 50 mg de clomifeno) pode ser usado.^{2,3} Regimes de CC alternativos têm sido desenvolvidos, incluindo o pré-tratamento com contraceptivos orais, e adicionando dexametasona.^{52,53}

3.2.2 Gonadotrofinas em baixa dose

As gonadotrofinas são frequentemente usadas para induzir a ovulação em mulheres com SOP nas quais o tratamento com CC falhou.^{54,55}

A hMG (gonadotrofina menopáusic humana) contém FSH e LH numa proporção de 1:1. Existem também preparações só de FSH benéficas para as mulheres com SOP que, normalmente, já têm níveis aumentados de LH.⁵⁴

O objectivo do protocolo de baixa dose é a obtenção de ovulação de um único folículo. Isso praticamente elimina a ocorrência de SHO e gravidez múltipla. A principal ferramenta de monitorização é o exame ecográfico, podendo-se utilizar também dosagens hormonais.⁵⁴

Deve-se controlar os níveis de LH para identificar o seu pico. Pode-se administrar gonadotrofina coriónica humana (hCG) quando um folículo chega a 16-20 mm de tamanho para apoiar o pico de LH. A hCG não deve ser usada se existirem três ou mais folículos com mais de 16 mm de diâmetro para diminuir a probabilidade de uma gravidez múltipla.^{55,56}

Gonadotrofinas em ciclos múltiplos podem ser necessárias para alcançar a gravidez, mas esta abordagem é preferível antes de procedimentos mais invasivos, como fertilização *in vitro* (FIV).³

3.2.3 Inibidores da Aromatase

Os inibidores de aromatase como o letrozol e anastrozol são compostos não-esteróides, com acção supressora potente da síntese de estrogénio, bloqueando a acção da enzima aromatase

que converte androstendiona e testosterona em estrogénios. Têm sido propostos tanto como tratamento primário como secundário para a indução da ovulação. Os resultados parecem ser comparáveis aos do CC, a partir de pequenos ensaios.^{2,57}

Os benefícios incluem a administração oral, a semi-vida menor, taxas de implantação potencialmente maiores, e menores taxas de gravidez múltipla, devido à ovulação monofolicular.¹⁶

Estudos complementares destes agentes são necessários para verificar estas alegações e descartar efeitos teratogénicos. Estes agentes não são aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para a indução da ovulação.¹⁶

3.3 Técnicas de Procriação Medicamente Assistida (TPMA)

3.3.1 Inseminação Artificial Homóloga

A infertilidade em mulheres com SOP é principalmente devido à anovulação, a indução da ovulação é o principal tratamento para essas mulheres. A Inseminação Intra-uterina (IIU) tem melhorado significativamente a probabilidade de concepção quando comparada com o coito programado em casais com infertilidade atribuída ao factor masculino. Por isso, parece razoável combinar a indução da ovulação com IIU em mulheres com SOP, se houver um factor associado do sexo masculino.⁵⁶

Em mulheres com SOP, que não conseguiram engravidar, apesar de indução da ovulação bem sucedida, a IIU pode também ser considerada.⁵⁶

A monitorização cuidadosa é essencial para reduzir o risco de SHO e de gravidez múltipla.⁵⁸

3.3.2 Fertilização *In Vitro* (FIV)

Nas mulheres com SOP que têm patologias associadas, a FIV é indicada, como no caso de lesão das trompas, endometriose severa, diagnóstico genético pré-implantacional e infertilidade de factor masculino.⁵⁶

Utilizando FIV com transferência de embrião único, o risco de gestações múltiplas é muito reduzido.^{20,56,59}

Em dados publicados as taxas de gravidez de mulheres com e sem SOP são semelhantes. Esta observação sugere que a implantação não está comprometida na SOP.⁵⁶

Há alguma evidência de que o uso adjuvante da metformina pode ampliar a duração da gravidez e reduzir a incidência de SHO.^{56,60}

3.4 Perfuração Ovariana Laparoscópica

O valor da POL por laser ou diatermia como tratamento primário para mulheres subférteis com anovulação e SOP é indeterminado, sendo principalmente recomendada como terapia de segunda linha.^{16,61} Está indicada para mulheres resistentes ao CC, com hipersecreção persistente de LH, que necessitem de intervenção laparoscópica pélvica por outro motivo ou que residam longe do hospital para serem submetidas a monitorização intensiva do tratamento com gonadotrofinas.⁵⁶

A POL, quer por laser quer por diatermia, não apresenta nenhuma vantagem óbvia e não existem evidências suficientes que sugiram uma diferença nas taxas de ovulação ou gravidez quando comparado com a terapia com gonadotrofinas. As taxas de gravidez múltipla e de SHO são reduzidas. Além disso, a taxa de aborto após POL é inferior a outras formas de indução da ovulação para SOP. Em alguns casos, os benefícios da fertilidade da POL podem ser temporários, e a terapia adjuvante com CC ou gonadotrofinas pode ser necessária. Os efeitos a longo prazo da POL na função ovariana não são claros.^{16,56,62}

3.5 Metformina

A metformina é um dos agentes sensibilizadores da insulina actualmente aprovada pela FDA no tratamento na DM tipo 2.⁴²

Têm sido demonstrados benefícios no seu uso em mulheres com SOP, havendo um aumento dos ciclos menstruais, melhoria na ovulação e redução dos níveis circulantes de androgénios.^{28,56} Benefícios metabólicos são reforçados na presença de perda de peso e a perda de peso em si pode ser melhorada na presença da metformina.⁴¹

Os efeitos adversos mais comuns, ocorrendo em 10 a 50% dos pacientes, estão associados ao sistema digestivo, incluindo diarreia, náuseas, vômitos, dor e desconforto abdominal, flatulência, dispepsia, gosto metálico, obstipação e anorexia.^{41,63} A sua resolução acontece em alguns dias ou semanas após o início do tratamento. Pode-se diminuir a sua gravidade usando um esquema de titulação gradual, fazendo a medicação junto com alimentos e/ou reduzindo temporariamente a dose. Em regra, <5% dos pacientes são incapazes de tolerar a metformina como resultados dos efeitos adversos prolongados.⁶³

O tratamento com metformina pode causar má-absorção de vitamina B12 em 10 a 30% dos pacientes.⁶³ Esses pacientes devem ser monitorizados em busca de sinais e sintomas de deficiência de vitamina B12, incluindo dormência, parestesia, macroglossia, perda de memória, alterações comportamentais e anemia perniciosa.^{28,41}

A acidose láctica é uma complicação rara, potencialmente fatal, principalmente em pacientes com contra-indicações à droga ou em casos de intoxicação após sobredosagem de

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

medicamentos. As contra-indicações da metformina incluem insuficiência renal (Creatinina sérica >1,4 mg/dl), disfunção hepática, insuficiência cardíaca congestiva ou história de alcoolismo.⁶³

A metformina deve ser iniciada com uma dose diária de 500 mg numa das refeições principais e, de seguida, a dose deve ser aumentada semanalmente em 500 mg, se necessário (máximo 2500-2550 mg/dia em três doses divididas pelas refeições).⁶³

Existem poucos dados que sugiram que a metformina possa ser prejudicial durante a gravidez. Segundo a FDA, trata-se de uma droga da categoria B, não tendo sido demonstrados efeitos teratogénicos em modelos animais.^{28,64} Apesar do efeito potencialmente benéfico de redução do risco de Diabetes Gestacional (DG) ou outras complicações associadas à RI, actualmente, o uso da metformina na gravidez de pacientes com SOP para impedir essas morbilidades não é recomendado.^{41,64}

A metformina é excretada no leite materno, havendo um risco teórico de hipoglicemia nos recém-nascidos cujas mães estejam em tratamento com esse fármaco.⁶⁴

3.5.1 Metformina isolada

A melhoria na indução na ovulação na SOP é conseguida através de uma variedade de acções incluindo a redução dos níveis de insulina e alteração do efeito da insulina sobre a síntese de androgénios ovarianos, a proliferação das células da teca e o crescimento do endométrio.⁴¹

Estudos mostram um benefício significativo na indução da ovulação, nas mulheres com SOP, com o uso da metformina isolada, mas existem evidências limitadas no aumento das taxas de gravidez.⁴¹

3.5.2 Metformina + modificação do estilo de vida

A perda de peso é uma recomendação importante com o objectivo de diminuir a DG e as complicações perinatais. Glueck e colaboradores demonstraram que as mulheres com SOP que engravidaram enquanto tomavam metformina apresentaram uma menor probabilidade de desenvolverem DG.⁴¹

Para as mulheres cujo desejo de gravidez é uma meta distante, o tratamento com metformina, combinado com modificações do estilo de vida, é uma opção razoável para a indução da ovulação, podendo também diminuir o risco de multiparidade.⁶⁵

A combinação da metformina a uma dieta hipocalórica induziu a uma maior redução do peso corporal e da gordura abdominal, assim como a uma diminuição mais consistente da insulina sérica, testosterona e concentrações de leptina em mulheres obesas com SOP e da obesidade abdominal em comparação com indivíduos controlo.⁴¹

3.5.3 Metformina + CC

No estudo *Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome* (PPCOS), Legro e colaboradores relataram que a metformina isolada foi menos bem sucedida do que a combinação metformina+CC (taxa de nascidos vivos 7,2% vs 26,8%). Contudo, o resultado dessa combinação não foi significativamente diferente da taxa com CC isolado (22,5%).^{41,56,63}

Moll e colaboradores conduziram uma meta-análise onde evidenciaram que o tratamento combinado de metformina com CC conduz a um aumento da taxa de nascidos vivos quando comparado com o CC isolado, em mulheres com resistência ao CC.^{63,66} A resposta ao CC é secundária a uma alteração intrínseca do micro ambiente do folículo, motivada pelo pré tratamento com metformina sobre a insulina e na via do factor de crescimento semelhante à insulina I nas células granulosas.^{41,56}

Apesar da falta de dados convincentes de que a metformina aumenta a taxa de nascidos vivos, pode haver vantagem em tentar esse tratamento antes de passar para tratamentos mais caros e invasivos.⁴²

A capacidade da metformina restaurar a resposta ao CC em mulheres obesas com SOP, e as baixas taxas de multiparidade e SHO, são benefícios complementares do uso da metformina nos pacientes com resistência ao CC.⁴²

3.5.4 Metformina + gonadotrofinas ou FIV

Trata-se de uma área ainda pouco explorada. Segundo uma meta análise recente, a evidência disponível não é conclusiva, mas os dados existentes sugerem que a co-administração da metformina pode reduzir o risco de SHO.⁶⁷

4 Casuística da Unidade de Medicina de Reprodução do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE.

Entre Agosto de 2009 e 31 de Dezembro de 2010 recorreram à UMR 156 mulheres. As suas idades variam entre os 17 e os 44 anos (Gráfico 1) e o tempo de infertilidade entre 1 e 15 anos (Gráfico 2).

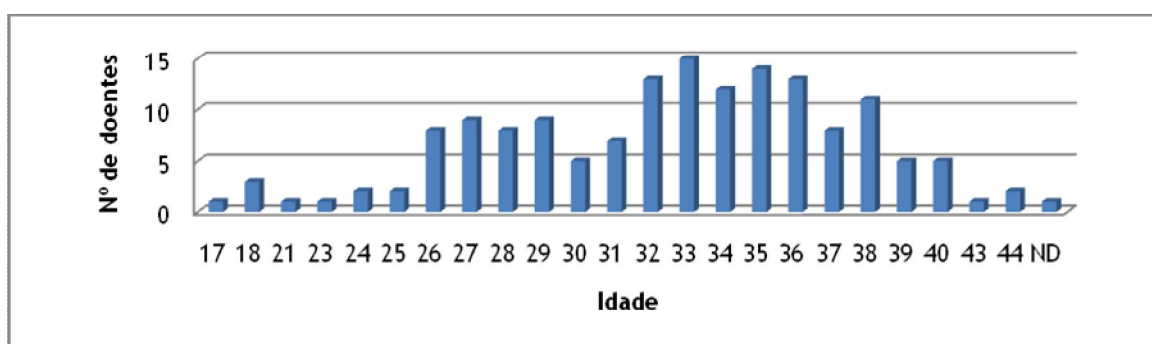


Gráfico 1 - Distribuição da amostra por idades

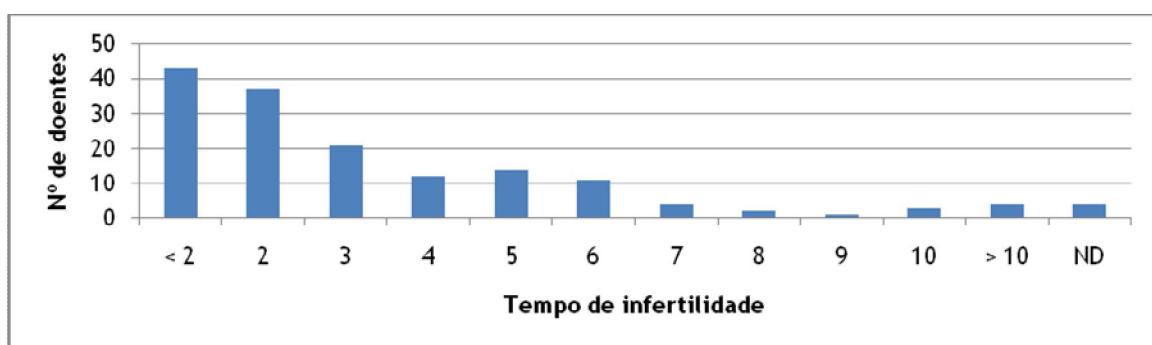


Gráfico 2 - Distribuição da amostra por tempo de infertilidade

Os factores de infertilidade são muito variados. De um total de 156 mulheres, 19% (30 doentes) apresentavam factores ovulatórios como causa da infertilidade.

4.1 Caracterização das mulheres com SOP

Das 30 mulheres com infertilidade de causa ovulatória, 17 são portadoras de SOP, representando 57% deste grupo (Gráfico 3) e 11% da amostra total (Gráfico 4).

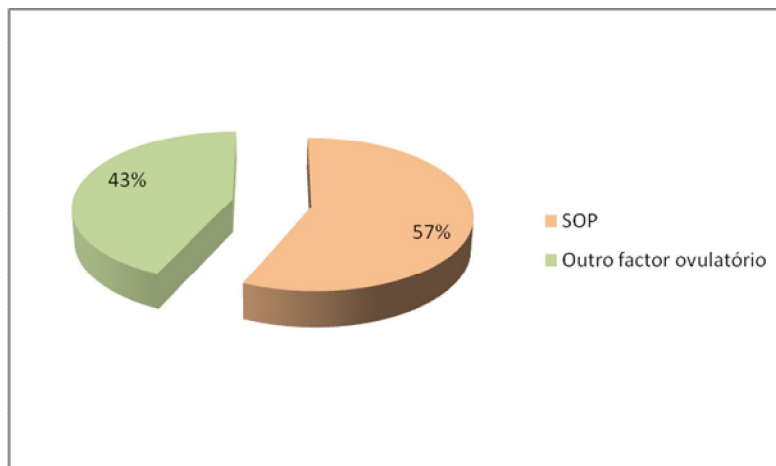


Gráfico 3 - Distribuição das mulheres por factores ovulatórios

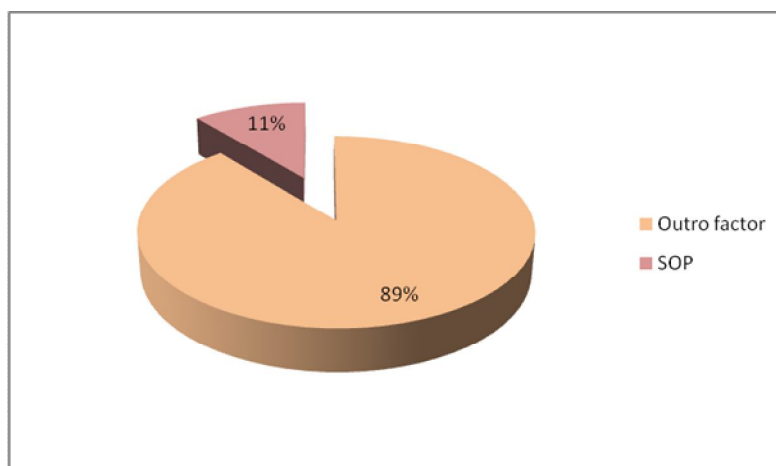


Gráfico 4 - Percentagem de mulheres com SOP na amostra

As suas idades variam entre 21 e 37 anos sendo que a maior incidência é entre os 26 e os 29 anos (Gráfico 5). O tempo máximo de infertilidade é de 10 anos (Gráfico 6). 5 delas possuem um IMC acima dos 25 kg/m² (Gráfico 7).

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliúístico

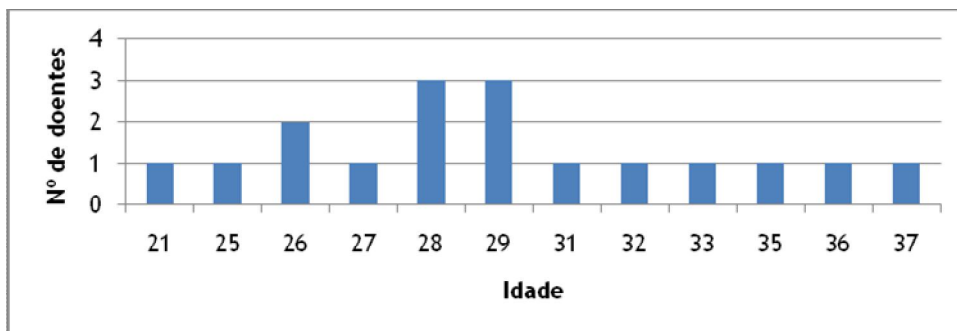


Gráfico 5 - Distribuição das mulheres com SOP por idade

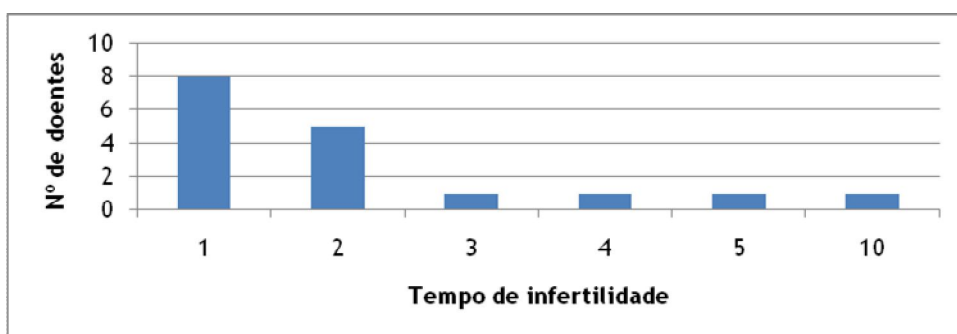


Gráfico 6 - Distribuição das mulheres com SOP por tempo de infertilidade

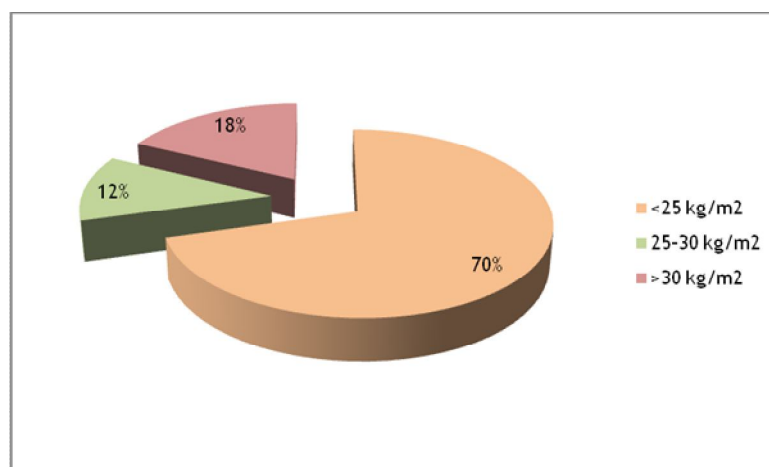


Gráfico 7 - Distribuição das mulheres com SOP em relação ao IMC

Das mulheres com SOP, duas tinham tentado anteriormente o coito programado como método de tratamento, sem resultados.

É protocolo da UMR o uso de metformina em todas as doentes com infertilidade de causa ovulatória. Das 17 mulheres com SOP, até ao mês de Maio de 2011, 4 engravidaram espontaneamente apenas com a metformina, tendo havido já um nascimento.

5 Conclusões Finais

A SOP é uma patologia frequente que acarreta várias complicações, reprodutivas, metabólicas e psicológicas. Das reprodutivas, a infertilidade será a que leva mais mulheres a procurarem ajuda médica.

O uso da Metformina é controverso mas estudos mostram benefícios na sua utilização em mulheres com SOP, nomeadamente em combinação com modificações do estilo de vida e em mulheres obesas que não respondem ao CC.

A casuística da UMR do CHCB, apesar de reduzida, confirma a importância da SOP como causa de infertilidade, na medida em que a incidência no serviço é sobreponível à de outros estudos. Além disso, o facto de algumas mulheres terem engravidado espontaneamente apenas usando Metformina corrobora a sua utilização.

6 Bibliografia

1. Síndrome do ovário policístico - Dr. Vincenzo Piazza [Online]. 2009 Feb; Disponível em: URL: http://www.vincenzopiazza.it/sindrome_ovario_policistico.asp.
2. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(2):261-274.
3. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 2004 Feb 2;180:132-137.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5 Suppl):S69-73.
5. Amato P & Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:707-718.
6. Palmer B. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.
7. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab* 2005;14:2-16.
8. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
9. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7:522-5.
10. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005 Mar 24;352:1223-1236.
11. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

13. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling AI. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-5.
14. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517-20.
15. Direcção Geral de Saúde. Programa Nacional de Saúde Reprodutiva: INFERTILIDADE. Lisboa: Europress, Lda; 2008.
16. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* Oct 2009;114(4):936-949.
17. Hahn S, Benson S, Elsenbruch S, Pleger K, Tan S, Mann K et al. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod* 2006 Mar 20;21(7):1925-1934.
18. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004 Sept 9;19(11):2474-2483.
19. Symonds EM, Symonds IM. *Essential Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. London (UK): Churchill Livingstone; 2004. p. 248-282.
20. The Rotterdam ESHRE/ASRM - sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
21. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2):193-205.
22. Legro RS, Azziz R, Giudice L. A twenty-first century research agenda for polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2):331-6.
23. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6):811-5.
24. Conceição JCJ. *Ginecologia Fundamental*. Atheneu. São Paulo, 2005.
25. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75(1):53-8.
26. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(25):14956-60.

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

27. Dunaif AE, Chang RJ, Franks S, Legro RS. Polycystic Ovary Syndrome: Current Controversies, From The Ovary To The Pancreas. Humana Press. 2008.
28. Nestler JE. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2008 Jun 11;358:47-54.
29. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003;362:1017-1021.
30. Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
31. Endocrinologia - Dr João Santos Caio Jr et Dra Henriqueta V. Caio [Online]. 2009 Set 25; Disponível em: URL: <http://endocrinologiaclinica.blogspot.com/>
32. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996;11(9):1884-91.
33. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. Jan-Feb 2010;16(1):51-64.
34. Ferriman DM, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961;21:1440-1447.
35. Savin Scale. Classification of female pattern baldness in androgenetic alopecia [Online]. 2009 Jul 17; Available from: URL: http://www.institutocapilar.com/escala_de_savin_articulo_en.html
36. Berek J. Novack's Gynecology - Thirteenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002.
37. Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5702-5705.
38. Ibanez L, Potau N, de Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2624-2626.
39. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370(9588):685-97.
40. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007;120(2):128-32.

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

41. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. Aug 21 2003;349(8):776-88.
42. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Dec;596-609.
43. Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 1):S20-1.
44. NYC Dermatology Group [Online]. 2008 Aug; Available from: URL: <http://www.nycdermatologygroup.org/2010/11/acanthosis-nigricans-212-644-9494-ew.html>
45. Disease Pictures [Online]. 2006 Sept 7; Available from: URL: <http://www.disease-picture.com/>
46. Santos AP, Freitas C, Rodrigues E, Cardoso H, Fonseca H, Palma I et al. Manual Sobre Insulino-Resistência. 3 ed. 2009 Jan.
47. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1470-4.
48. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-2712.
49. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505.
50. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:251-257.
51. Homburg R. Clomiphene citrate - end of an era? *Hum Reprod* 2005;20:2043-2051.
52. Branigan EF, Estes MA. A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1424-8;discussion 1429-30.
53. Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006;21:1805-8.

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

54. Meniru GI. Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction. Cambridge(UK): Cambridge University Press; 2004.
55. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus stepdown protocol in polycystic ovary syndrome. Recombinant FSH Study Group. Hum Reprod 2003;18:1626-31.
56. The Thessaloniki ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008;23(3):462-477.
57. Casper RF. Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction? Fertil Steril 2007: DOI:10.1016/j.fertnstert.
58. ESHRE Capri Workshop Group. Mono-ovulatory cycles: a key goal in proffertility programmes. Hum Reprod Update 2003;9:263-274.
59. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, Van Steirteghem A, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. N Engl J Med 2006;354:1139-1146.
60. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod 2006b;21:1416-1425.
61. Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, Vanderkerchove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001122. DOI: 10.1002/14651858.CD001122. pub3.
62. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. BMJ 2004;328:192.
63. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandarakis E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2010;162:193-212.
64. Barbieri RL. Metformin for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Apr 2003;101(4):785-793.
65. Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. Fertility and Sterility 2008;90:14-16.
66. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Insulin-sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20:364-373.

Metformina no Tratamento da Infertilidade na Síndrome do Ovário Poliquístico

67. Costello MF, Chapman M & Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2006;21:1387-1399.