Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências

Polycystic ovary syndrome and metformin: evidence-based review

Wilson Maça Yuki Arie[1]
Angela Maggio da Fonseca[2]
Vicente Renato Bagmoli[2]
Georges Fassolas[1]
Edmund Chada Baracat[3]

Palavras-chave
Síndrome do ovário policístico
Metformina
Hiperandrogenismo

Keywords
Polycystic ovary syndrome
Metformin
Hyperandrogenism

Resumo A maior parte dos trabalhos, assim como diversas revisões sistemáticas, é favorável à utilização da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos. No entanto, as revisões sistemáticas sobre o tema quase sempre têm pouco poder estatístico e grande heterogeneidade, o que as torna inconclusivas. Será improvável conter a disseminação da utilização empírica da medicação no tratamento desta endocrinopatia. É preciso ter cautela, sobretudo na utilização desta droga durante a gravidez ou em tempo prolongado para evitar as possíveis complicações tardias da SOP, até que novas revisões sistemáticas baseadas em trabalhos randomizados bem desenhados e com grande número de participantes sejam realizados, principalmente estudos multicêntricos, para aumentar o poder estatístico e evitar a heterogeneidade. A mudança de estilo de vida é a primeira alternativa terapêutica para a síndrome dos ovários policísticos em mulheres com excesso de peso ou aumento de gordura visceral.

Abstract The majority of scientific papers, as well as several systematic revisions, are favorable to the use of metformin for the treatment of ovary polycystic syndrome. However, specific systematic revisions have little statistical power and great heterogeneity, which makes them inconclusive. It is unlikely to control the empiric use of metformin for treating this endocrinopathy. Its necessary to have caution with regard to the use of this medication, especially during pregnancy or at long term, in order to prevent late complications of the syndrome, till new systematic revisions from randomized and well designed studies with significant number of patients be done, mainly multicentre studies that may increase the statistic power and avoid heterogeneity. The change in lifestyle is the first therapeutic option for the treatment of polycystic ovary syndrome in women who present obesity and excess of visceral fat.

[1] Médico assistente da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil
[2] Professor-associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil
[3] Professor titular da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil

Introdução

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma alteração anatômica dos ovários à qual se associam perturbações no eixo neuroendócrino reprodutor com secreção aumentada de androgênios (D).[1] No ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, considera-se que para o diagnóstico da SOP, é obrigatória a presença de ovários policísticos e, ainda, não são totalmente aceitáveis nem os critérios do *National Institute of Health* dos Estados Unidos (Quadro 1), nem o consenso de Rotterdam[2] (D) (Quadro 2), que dispensaram a presença de ovários policísticos para a caracterização da síndrome. Acredita-se que os casos de hiperandrogenismo, em que os ovários policísticos estão ausentes, e uma vez descartadas outras causas, poderiam ser denominados de anovulação crônica hiperandrogênica quando presentes a irregularidade menstrual e a esterilidade, ou de hiperandrogenismo funcional de causa ovariana, quando predominarem as manifestações androgênicas (acne e hirsutismo).

Embora muito ainda permaneça desconhecido sobre a fisiopatologia da SOP, uma forma de resistência à insulina intrínseca à síndrome parece ter importante papel em seu desenvolvimento. Em associação à obesidade, a resistência à insulina observada é parcialmente explicada pelo excesso de tecido adiposo; no entanto, tem sido reconhecido que mesmo mulheres magras com SOP têm aumento de resistência à insulina em comparação a mulheres de mesmo índice de massa corpórea sem SOP.

O padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial da resistência à insulina é o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Este método, além de possuir problemas técnicos, é de difícil interpretação e de pouca utilidade prática e, por isso, outros métodos mais ou menos sofisticados têm sido empregados. No entanto, na prática, para fins epidemiológicos, a resistência à insulina é inferida pela medida da glicose e da insulina plasmática após uma noite de jejum. Motta[3] (D) considerava que quando a relação entre a glicose (em mg/dL) e insulina (em mU/mL) de jejum fosse menor que 3 haveria resistência à insulina. Em 1998, Legro *et al.*[4](D), aumentaram a sensibilidade do método, considerando resistência à insulina quando a relação fosse menor que 4,5 (D).[5] Outros autores construíram, com as mesmas dosagens, isto é, a glicemia e a insulinemia de jejum, diversas fórmulas matemáticas, afirmando que suas equações predizeriam melhor a resistência à insulina e até mesmo a produção pancreática de insulina. Como em uma determinada paciente, após o exame, essas duas variáveis se tornam constantes, qualquer que seja a elocubração matemática, o resultado da relação entre glicemia e insulinemia de jejum será sempre o mesmo. Acredita-se que é preciso aceitar os índices de Motta[3](A) quando se desejar alta especificidade, ou o de Legro *et al.*[4](D) quando se procura por alta sensibilidade.

A hiperinsulinemia estimula a secreção androgênica pelos ovários e adrenais e suprime a produção hepática da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), com aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. O excesso local dos androgênios ovarianos devido à hiperinsulinemia causa a atresia prematura dos folículos ovarianos, formando pequenos cistos e anovulação.

Recentemente, drogas sensibilizadoras à insulina têm sido recomendadas como alternativa terapêutica de longo prazo no tratamento da SOP. Dada a importância da hiperinsulinemia no desenvolvimento do hiperandrogenismo e na disrupção da foliculogênese, parece razoável supor que tais drogas possam ser úteis na restauração dos parâmetros clínicos e endocrinológicos da SOP ao diminuir o excesso de insulina (D).[6] Diversas drogas, como a metformina, a troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona e o D-chiro-inositol, já foram testadas. No entanto, a droga que tem sido mais estudada é a metformina (A).[7]

A metformina (Figura 1), biguanida N, N'dimetil-biguanida, medicamento administrado por via oral no tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2; ela aumenta a utilização da glicose nos tecidos sensíveis à insulina e também diminui a neoglicogênese

Quadro 1 - Síndrome do ovário policístico, *National Institute Health,* 1990

Hiperandrogenismo
Anovulação crônica
Sem evidência de outras etiologias
Ambos os critérios presentes

Quadro 2 - Síndrome dos ovários policísticos Consenso de Rotterdam, 2003

Oligo ou anovulação
Sinais bioquímicos ou clínicos de hiperandrogenismo
Ovários policísticos ao ultrassom
12 ou mais folículos com 2 a 9 mm
Aumento do volume > 10 cm^3
Etiologias excluídas
Hiperplasia congênita suprarrenal
Tumores secretores de andrógenos
Síndrome de Cushing

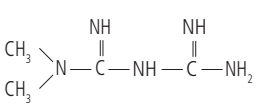

Figura 1 – Estrutura química da Metformina

hepática, reduzindo os níveis plasmáticos de insulina. Os efeitos colaterais mais frequentes da droga são os gastrintestinais (diarreia, náusea, sabor metálico e desconforto abdominal), e podem ser minimizados com a sua administração durante as refeições e aumento gradual das doses. A acidose lática constitui o evento adverso mais temido deste fármaco, porém é muito rara (<0,01-0,08 casos/mil pacientes ano, ou seja, 1 a 8 casos em 100 mil usuários), mas apresenta mortalidade de 50%. Justifica-se, então, a importância de avaliar previamente as funções renal e hepática seguida de monitorização anual.

A metformina foi utilizada pela primeira vez em mulheres com SOP por Velasquez *et al.* (B).[8] Os benefícios observados pelos autores com a metformina, como menstruações mais regulares e diminuição significativa dos níveis de androgênios, não puderam ser atribuídos exclusivamente ao aumento da sensibilidade à insulina, pois houve redução concomitante de peso das mulheres. Desde então, a metformina tem sido utilizada em diversos estudos, muitos deles randomizados e controlados (D).[6]

O objetivo deste trabalho é rever as melhores evidências sobre a utilização da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos. Para tanto, foram formuladas questões pertinentes, às quais tentamos responder com base na última revisão sistemática, quando existente, e/ou pelo estudo de relevantes trabalhos randomizados, a partir de 1999, encontrados nos bancos de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e Biblioteca Cochrane, e que contivessem ao menos o resumo. Foram utilizadas 18 revisões sistemáticas e, dos 103 trabalhos randomizados encontrados que utilizavam a metformina no tratamento da SOP. Os 23 mais recentes que respondiam às questões formuladas foram escolhidos.

Questão 1. A metformina é eficiente em diminuir os níveis de androgênios circulantes e melhorar as principais manifestações androgênicas (hirsutismo e acne)?

Atualmente, é aceita a hipótese de que a SOP e a resistência à insulina estejam ligadas por um gene responsável pela produção de uma proteína-quinase anômala: o receptor da insulina pertence à família de receptores tirosina-quinase. Na SOP, em vez da fosforilação da tirosina, há a fosforilação da serina no receptor da insulina e também no citocromo p450-c17α; esta ativação causa a resistência à insulina e o hiperandrogenismo. A hiperinsulinemia aumenta a produção de androgênios nos ovários e dos fatores insulinoides de crescimento (IGF-1 e IGF-2) no fígado. A insulina aumenta a atividade do citocromo p450-c17α, aumentando também a produção da 17α-hidroxiprogesterona e de androstenediona. A IGF-1 inibe a aromatase com diminuição da conversão dos androgênios para estrogênios. A insulina parece potencializar o efeito do hormônio luteinizante (LH) nos ovários. A hiperinsulinemia também diminui a produção hepática das proteínas carreadoras dos hormônios sexuais (SHBG) e do IGF-1 (IGFBP-1), contribuindo para uma ação mais ampla do hormônio testosterona e do IGF-1 nas células-alvo (D).[6]

Metformina e hiperandrogenemia

Apesar de quase todos os estudos mostrarem diminuição dos níveis circulantes da testosterona livre, já que a metformina diminui o SHBG, uma das principais questões a respeito da utilização da metformina na SOP é se ela é capaz de diminuir os níveis circulantes dos androgênios.

Desde a publicação do trabalho de Velasquez *et al*.[8] (B), o primeiro trabalho a utilizar a metformina no tratamento da SOP, a relação entre metformina e androgenemia passou a ser controversa. No trabalho desses autores, foram estudadas 28 mulheres com SOP que receberam metformina 1.500 mg/dia durante oito semanas, comparando-se os níveis de androgênios antes e depois do tratamento. Houve diminuição da testosterona total (p=0,0004), da testosterona livre (p=0,0001), da androstenediona (p=0,002) e do sulfato de deidroepiandrosterona (p=0,006) com aumento do SHBG (p=0,04).

Em 2001, Sabino *et al.*[9] (A) avaliaram mulheres com SOP que fizeram uso de metformina, 1.700 mg/dia ou placebo durante três meses e verificaram que, apesar de ter havido redução dos níveis de androgênios, não foi significativa.

Barba *et al.*[10] (A) fizeram uma revisão sistemática para estudar os efeitos da metformina nos níveis de androgênios e do SHBG endógenos em mulheres que não tinham necessariamente SOP. Para tanto, revisaram-se trabalhos randomizados que compararam a metformina ao placebo ou ao não-tratamento. A partir da análise de 20 trabalhos randomizados que preenchiam os critérios de seleção, os seguintes resultados foram alcançados: a combinação das diferenças das médias ponderadas (*weighted mean differences,* WMD) e o intervalo de confiança em 95% (IC95%), nos níveis após o tratamento, entre a metformina e o grupo controle foi -0,31 mmol/L (IC95%=-0,65 a 0,03) para a testosterona total; 0.10 pmol/L (IC95%=-0,89 a 1,10) para a testosterona livre; -0,14 mmol/L (IC95%=-0,34 a 0,62) para o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA); -0,60 nmol/L (IC95%=-1,67 a 0,46) para a androstenediona e 5,88 nmol/L (IC95% 2,01 a 9,75) para o SHBG, respectivamente. A combinação das diferenças dos WMD do pré para o pós-tratamento (com o ajustamento dos níveis basais dos hormônios) foram -0,38 (IC95%=-0,51 a -0,25) para a testosterona; -2,71 (IC95%=-10,35 a 4,93) para a testosterona livre; -0,50 (IC95%=-0,83 a -0,16) para o SDHEA; -1,39 (IC95%=-2,30 a -0,49) para a androstenediona

e 6,63 (IC95%=2,32 a 10,94) para o SHBG, respectivamente. Os autores concluíram, apesar de a qualidade das evidências ser baixa, que a metformina reduz os níveis circulantes de androgênios e aumenta o nível do SHBG em mulheres que não necessariamente tenham SOP (A).[10]

A metanálise de Lord *et al*.[7] (A), em que se compararam os resultados do placebo e da metformina em mulheres com SOP, a metformina se mostrou mais eficaz em reduzir a hiperandrogenemia: testostertona total (WMD -0,34, p=0,005); androstenediona (WMD -1,21, p=0,00005) e da testosterona livre (WMD -4,4, p=0,00001) e aumento da SHBG (WMD -3,3, p<0,0001).

Em 2006, Tang *et al*.[11] (A) publicaram os resultados de trabalho randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado comparando a metformina ao placebo em mulheres obesas com SOP, as quais foram submetidas a uma mesma dieta. Observou-se que não houve diferenças entre os grupos em relação ao grau de emagrecimento; no entanto, aquelas que receberam metformina tiveram redução no índice de androgênios livres.

Bridger *et al*.[12] (A) por meio de um trabalho randomizado, duplo-cego, estudaram 22 adolescentes com idade de 13 a 18 anos, todas hiperinsulinêmicas, que receberam ou a metformina ou o placebo em associação a um estilo de vida mais saudável durante 12 semanas, e verificaram que, no grupo da metformina, houve significativa diminuição da testosterona sérica (-38,3 ng/dL) em comparação ao Grupo Placebo (-0,86 ng/dL) (IC95%=-infinito a -0,29).

Maciel *et al*.[13] (B), estudando 29 mulheres com SOP que fizeram uso de metformina 1.500 mg/dia ou placebo durante seis meses, verificaram redução da testosterona total em 38% (p<0,05), da testosterona livre em 58% (p=0,042) e da androstenediona em 30% (p=0,028) nas mulheres não-obesas, mas não verificou tal redução nas mulheres obesas.

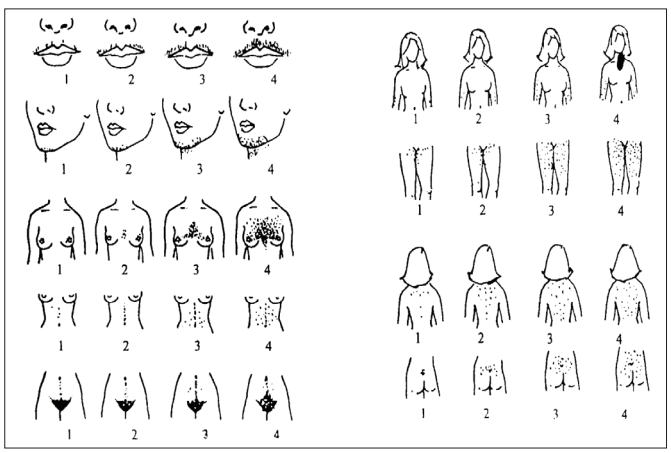

Figura 2 - Escore de Ferriman-Gallwey

Em 2006, Lord *et al.*, estudando 40 mulheres com SOP randomizadas para utilizarem ou a metformina 1.500 mg/dia ou o placebo por três meses, não encontraram diferenças significativas nos níveis séricos de androgênios (A).[14]

Em 2007, Curi[15] (B), em trabalho randomizado no qual comparou mulheres com SOP que fizeram uso da metformina 1.800 mg/dia a mulheres que associaram dieta e exercícios físicos, não notou diferenças nos níveis de testosterona total e livre, androstenediona e SHBG. Ainda em 2007, Trolle *et al*.[16] (A) realizaram trabalho randomizado, cruzado e duplo-cego empregando metformina 850 mg ou placebo duas vezes ao dia em 56 mulheres com SOP, na menacme com períodos de seis meses cruzados com droga intercalados por período de três meses de *wash-out*. Na análise final, os autores concluíram que a metformina diminuiu os níveis de testosterona nas pacientes obesas, porém não afetou os níveis da testosterona em pacientes não-obesas.

Metformina e hirsutismo

O principal marcador do hiperandrogenismo é o hirsutismo, crescimento de pelos terminais em áreas normalmente glabras na mulher. Sempre associados a medidas cosméticas, os anticoncepcionais orais contendo 35 mcg de etinil-estradiol e 2 mg de acetato de ciproterona têm sido as drogas mais empregadas nesta incômoda manifestação da SOP. Como o ciclo de crescimento do folículo piloso é de cerca de seis a oito meses, o tratamento sistêmico desta manifestação androgênica é necessariamente de longa duração (D).[1] Assim, Marcondes *et al*.[17](B), 2007, em trabalho não-randomizado e não-controlado, trataram 15 mulheres não-obesas portadoras de SOP com 2.550 mg/dia de metformina e, apesar da restauração dos ciclos ovulatórios e da diminuição significativa dos níveis plasmáticos de testosterona (de 104.66±27.54 para o 82.00±23.05 ng/dL), não observaram diminuição no escore de Ferriman-Gallway (Figura 2) após quatro meses de ensaio.

Na revisão sistemática e metanálise de Jing *et al*.[18] (A), cujo objetivo primário era o hirsutismo, os autores selecionaram 12 trabalhos que compararam a metformina ao anticoncepcional contendo 35 mcg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona. Apesar da qualidade metodológica dos trabalhos, os autores concluíram que, pelo menos em seis meses, o anticoncepcional não é mais eficaz do que a metformina para a melhora do hirsutismo. O anticoncepcional foi superior à metformina em reduzir os androgênios, mas inferior em reduzir a insulina. Em comparação ao anticoncepcional, a metformina parece exercer proteção contra alterações do metabolismo glicídico. Com ex-

ceção dos triglicérides, não houve diferença no perfil lipídico. Evidências de que o anticoncepcional oral piora o perfil lipídico e glicídico foram insuficientes. O anticoncepcional pode induzir hipertensão e cefaleia.

Como os contraceptivos hormonais orais podem piorar o perfil metabólico das mulheres com SOP, favorecendo a utilização das drogas sensibilizadoras à insulina, Loque-Ramirez *et al*.[19] (A) conduziram um trabalho randomizado de 24 semanas de duração, em 34 mulheres sucessivas com SOP, comparando a metformina, 1.700 mg/dia ao anticoncepcional oral contendo 35 mcg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona, e estudaram os marcadores clássicos da doença cardiovascular. O anticoncepcional regularizou o ciclo menstrual de todas as mulheres contra 50% da metformina: o anticoncepcional resultou em maior redução no escore do hirsutismo e níveis plasmáticos dos androgênios. Os níveis plasmáticos da apolipoproteína A-I e colesterol HDL aumentaram com o anticoncepcional enquanto a metformina não causou nenhuma alteração no perfil lipídico. Por outro lado, a metformina aumentou a sensibilidade à insulina enquanto o anticoncepcional não alterou este parâmetro. Não houve diferenças nas frequências de anormalidades na tolerância à glicose e dislipidemia entre os dois grupos. Os autores concluíram que o anticoncepcional parece ser superior à metformina em controlar o hiperandrogenismo e regularizar o ciclo menstrual e que ele não está associado à piora dos marcadores metabólicos clássicos da doença cardiovascular em mulheres com SOP.

Cosma *et al*.[20] (A) conduziram uma revisão sistemática e metanálise de trabalhos randomizados e controlados sobre drogas sensibilizadoras à insulina (metformina e tiazolinedinas) para o tratamento do hirsutismo. Como critérios de seleção, era obrigatório o tratamento de pelo menos seis meses e a quantificação do hirsutismo pelo índice de Ferriman-Gallwey. Dos 349 trabalhos analisados, apenas 16 foram incluídos e, mesmo assim, tinham qualidade metodológica baixa. A metanálise demonstrou discreta diminuição do índice de Ferriman-Gallwey em mulheres tratadas com sensibilizadores à insulina em comparação ao placebo [WMD combinado de -1,5 IC95%=-2,8 a -0,2; inconsistência, I(2)=79%]. Não houve diferença entre as drogas sensibilizadoras à insulina e os contraceptivos orais [WMD de -0,5; IC95%=5,0 a 3,9; I(2)= 79%]. Além disso, a metformina foi inferior tanto à espironolactona (WMD de 1,3; IC95%=0,03 a 2,6) quanto à flutamida (WMD de 5.0; IC95%=3,0 a 7,0; I(2)=0%). Os autores concluíram que evidências inconclusivas e imprecisas sugerem que as drogas sensibilizadoras à insulina trazem benefícios limitados e não importantes no tratamento do hirsutismo.

Swiglo *et al*.[21] (A), em revisão sistemática e metanálise, estudaram os efeitos dos antiandrogênios no tramento do hirsutismo. Dos 348 trabalhos randomizados e controlados analizados, apenas 12 foram selecionados. Os trabalhos tinham ao menos seis meses de duração e utilizaram o índice de Ferriman-Gallwey para quantificar os pelos. Quando os antiandrogênios foram comparados à metformina, a espironolactona reduziu o índice de Ferriman-Gallwey em 1.3 (IC95% 0.03-2.6) e a flutamida em 5.0 (IC95%=3.0-7.0; I(2)=0%). Para estas intervenções, duas a cinco mulheres tiveram que receber tratamento para que uma relatasse melhora. A flutamida com metformina aparentou ser superior à monoterapia com metformina (4.6; IC95%=1.3-7.9; I(2)=40%). Concluiu-se que fracas evidências sugerem que os antiandrogênios sejam agentes pouco efetivos no tratamento do hirsutismo.

Metformina e acne

Acredita-se que a patogênese da acne seja uma inter-relação de diversos fatores, incluindo hiperqueratinização com oclusão do orifício folicular, colonização pelo *Propionobacterium acnes*, estimulação excessiva por androgênios e hipersecreção de sebo. Dependendo da severidade do quadro, além do tratamento tópico, são utilizados sistemicamente antibióticos, terapia hormonal e, em certas circunstâncias, a isotretinoina. O tratamento para acne com metformina não tem sido objetivo nos estudos de mulheres com SOP, assim, na revisão sistemática de Lord *et al*., de 2003, nenhum trabalho citava esta alteração dermatológica (A).[7]

Já na revisão sistemática de Costello *et al*.[22] (A), os autores citaram apenas um trabalho em que foram analisaram 34 participantes que reportaram subjetivamente a severidade da acne utilizando escala analógica que variava de 0 a 10. O trabalho não demonstrou diferença da metformina com anticoncepcional oral (WMD 0,90; p=0,18. IC95%=-0,40 a 2,20). Não havia nenhum trabalho que comparasse a metformina em combinação com pílula anticoncepcional ao anticoncepcional isoladamente.

Tan *et al*.[23] (B) com o objetivo de determinar a influência da metformina em parâmetros clínicos e laboratoriais em mulheres com SOP independentemente da presença de obesidade e resistência à insulina, estudaram prospectivamente, durante seis meses, 188 mulheres com SOP em tratamento com metformina 1.000 mg/dia para mulheres até 60 kg, 1.700 mg/dia para mulheres com peso entre 60 a 100 kg, e 2.000 mg/dia para mulheres com mais de 100 kg. Cento e duas mulheres saudáveis serviram de controle. O trabalho não cita como foi avaliada a severidade da acne. Os autores verificaram melhora de diversos parâmetros laboratoriais e clínicos, inclusive da acne (31,8 *versus* 11,6%; com p<0,017) (A).[22]

Questão 2. A metformina restitui a função ovariana, regularizando o ciclo menstrual e melhorando os índices na indução de ovulação?

A principal característica da SOP é a anovulação crônica. Nas pacientes portadoras dessa síndrome, existem concentrações sanguíneas erráticas ou inapropriadamente elevadas de LH e níveis relativamente constantes e baixos do FSH por defeito primário do sistema hipotálamo-hipofisário ou por retroalimentação inadequada ocasionada por uma esteroidogênese anormal das glândulas periféricas. Essas alterações gonadotrópicas causam estimulação inadequada dos ovários, com produção aumentada dos androgênios intraovarianos que inibem a maturação folicular e induzem a atresia folicular, que são características constantes nos ovários policísticos.

Metformina e regularização do ciclo menstrual

Em uma metanálise, a metformina teria um efeito positivo na regularização do ciclo menstrual, com um *Odds Ratio* (OR) 12,88 (p=0,01; IC95%=1,85-89,61) e um risco relativo (RR) 1,45 (IC95%=1,11-1,90) (A).[7]

Em 2007, Curi[15](B), em trabalho randomizado no qual comparou mulheres com SOP que fizeram uso da metformina 1.800 mg/dia a outras que fizeram uso da associação de dieta e exercícios físicos, não notou diferenças na normalização dos ciclos menstruais e nas taxas de gestação entre os dois grupos.

Marcondes *et al*.[17](B), em trabalho não-randomizado e não-controlado, trataram 15 mulheres não-obesas com SOP, com 2.550 mg/dia de metformina e constataram restauração de ciclos ovulatórios e diminuição significativa dos níveis plasmáticos de testosterona (de 104.66±27.54 para o 82.00±23.05 ng/dL).

Yimaz *et al*.[24](A) compararam, em trabalho randomizado e controlado, 98 mulheres com SOP que receberam metformina ou troglitazona e verificaram que ambas as drogas melhoram o padrão menstrual 87,8% no grupo da troglitazona e 79,3% no grupo da metformina.

Quadro 3 - HOMA-IR

HOMA-IR

$$\frac{\text{Glicemia mg/dL}}{18} = \text{nmol/L}$$

$$\frac{\text{Insulina (mUI/L) x Glicemia (nmol/L)}}{22,5} > 2,7$$

Em trabalho randomizado realizado por Loque-Ramirez *et al*.[19] (A), todas as mulheres que utilizaram o anticoncepcional contendo 35 mcg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona tiveram o ciclo menstrual regularizado, contra 50% das que utilizaram 1.700 mg da metformina em seis meses.

Metformina e indução da ovulação

O tratamento medicamentoso de primeira escolha para induzir a ovulação de mulheres com SOP é o citrato de clomifene. Se não houver resposta a doses crescentes do medicamento, a mulher é rotulada de "clomifene-resistente". Acredita-se que o pronunciado grau de hiperinsulinemia nas mulheres obesas com SOP seja a causa da baixa sensibilidade destas mulheres ao citrato de clomifene.

A resistência à insulina é uma importante característica fisiopatológica da SOP, e a sua hiperinsulinemia compensatória contribui para a anovulação, hiperandrogenismo e abortamentos precoces sofridas por mulheres com SOP. Evidências atuais suportam o papel da metformina no tratamento da anovulação na SOP tanto como monoterapia quanto em combinação com o clomifene em mulheres clomifene-resistentes. Além disso, evidências recentes sugerem que a metformina pode também exercer alguma influência na redução do risco de abortamentos precoces.

Em revisão sistemática, Palomba *et al*.[25] (A) compararam o citrato de clomifene à metformina e à combinação de ambas as drogas como tratamento de escolha para mulheres com anovulação crônica e SOP. Quatro trabalhos preencheram seus critérios de inclusão. Nenhuma diferença na melhora da fertilidade foi observada comparando-se o citrato de clomifene e a metformina (OR=1.22; IC95%=0.23-6.55, p=0.815), ao passo que uma significativa heterogeneidade (p<0.0001) foi observada. Dados homogênios não mostraram diferenças em relação à melhora da fertilidade entre o tratamento combinado e a monoterapia com citrato de clomifene (OR=0.99, IC95%=0.70-1.40; p=0.982), mas apontaram diferença significativa na comparação entre a monoterapia e a metformina (OR=0.23; IC95%=0.14-0.37; p<0.0001). Os autores concluíram que, em mulheres com SOP e anovulação crônica sem prévio tratamento, a administração combinada de metformina e citrato de clomifene não é mais eficaz do que a monoterapia com qualquer uma das drogas isoladamente, enquanto nenhuma recomendação específica pode ser dada em relação ao uso do citrato de clomifene ou à metformina como droga de primeira escolha.

Costello *et al*.[22] (A) fizeram uma revisão sistemática de trabalhos controlados e randomizados para analisar se a coadministração de metformina e gonadotrofinas para indução de ovulação para

coito programado ou fertilização *in vitro* melhoraria os resultados alcançados em mulheres com SOP. A metanálise destes trabalhos mostrou que essa coadministração não aumentou de forma significativa as taxas de ovulação (OR=3,27, IC95%=0,31 a 34,72), de gestação (OR=3,46; IC95%=0,98 a 12,2) e de nascidos vivos (OR=3,46; IC95%=0,98 a 4,14), mas reduz significativamente a síndrome de hiperestimulação ovariana (OR=0,21; IC95%=0,11 a 0,41; p<0,00001). Os autores concluíram que a utilização da metformina e gonadotrofinas para induzir a ovulação em coitos programados ou fertilização *in vitro* ainda é controversa e, portanto, mais trabalhos randomizados devem ser realizados para que se alcancem conclusões definitivas.

Moll *et al*.[26] (A) fizeram uma comparação entre 111 mulheres com SOP randomizadas utilizando metformina mais citrato de clomifene e 114 randomizadas que receberam o citrato de clomifene mais placebo. Os autores estudaram a idade, o índice de massa corpórea, a relação cintura-quadril e a testosterona plasmática de todas as mulheres, o teste de tolerância à glicose de duas horas em 80% delas e o HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) (Quadro 3) em 50% das mulheres. Dentre aquelas que foram alocadas para o grupo da metformina, 44 mulheres engravidaram (40%) contra 52 (46%) do grupo do placebo. Houve diferença significativa no número de gestações entre os grupos metformina e placebo entre subgrupos baseados na idade e na relação cintura-quadril (p=0,014). Houve efeito melhor da metformina sobre o placebo nas mulheres com mais de 28 anos de idade com a relação cintura-quadril maior; o efeito da metformina foi negativo em relação ao placebo nas mulheres com menos de 28 anos de idade. Independentemente da relação cintura-quadril, não houve efeito da metformina nas mulheres com mais de 28 anos sem obesidade central. Nenhuma diferença estatística foi encontrada em relação ao efeito do tratamento dos grupos baseados no índice de massa corpórea, curva de tolerância à glicose, HOMA-IR e testosterona plasmática. Os autores concluíram que a metformina pode ser efetivamente adicionada ao citrato de clomifene em mulheres com SOP estéreis, especialmente se forem mais idosas e visceralmente obesas.

Para determinar qual seria a primeira opção na terapia medicamentosa de indução de ovulação em mulheres com SOP e alcançar a gravidez, Zain *et al*.[27] (A), em trabalho randomizado e controlado, avaliaram 115 mulheres com diagnóstico recente de SOP e as randomizaram em três grupos: Grupo 1, com 38 mulheres que receberam metformina 500 mg/3x/dia; Grupo 2, com 39 mulheres que receberam citrato de clomifene em doses crescentes; e Grupo 3, com 38 mulheres que receberam a associação dos dois medicamentos. Foram analisadas as taxas de ovulação, gravidez e nascidos vivos. A taxa de ovulação foi de 23,7% no grupo da metformina, 59% no grupo do clomifene e 68,4% no grupo das medicações combinadas. As taxas de gestação e nascidos vivos tiveram comportamento similar (gestação: 7,9%, 15,4%, e 21,1%; nascidos vivos: 7,9%, 15,4%, e 18,4% nos grupos da metformina, clomifene e tratamento combinado, respectivamente), embora as diferenças não tenham sido significativas. Não houve gestações múltiplas e a taxa de abortamentos precoces foi similar à da população em geral. Os autores concluem que o citrato de clomifene é a droga de primeira opção na indução de ovulação em mulheres com SOP.

Quando utilizado para a indução de ovulação, doses elevadas de citrato de clomifene podem levar a efeitos colaterais antiestrogênicos que reduzem a fecundidade. Sugere-se que a metformina em combinação com o clomifene possa restaurar a ovulação em algumas mulheres com SOP clomifene-resistentes. Com o objetivo de determinar se a associação do clomifene com a metfomina de liberação prolongada (Metformin XR) pode diminuir a dose necessária para induzir a ovulação em mulheres com SOP, Cataldo *et al*.[28] (A) realizaram uma segunda análise dos dados do *National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network*, um trabalho prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado e multicêntrico denominado *Pregnancy in polycystic ovary syndrome*. Mulheres com anovulação e elevado nível sérico de testosterona foram randomizadas para o clomifene isoladamente ou em associação com metformina (n=209 em cada grupo). O citrato de clomifene era administrado em 50 mg/dia durante cinco dias, aumentando para 100 e 150 mg nos ciclos subseqüentes caso não ocorresse ovulação. Metade das mulheres recebeu também a metformina XR, 1.000 mg/2x/dia. O tratamento se manteve por 6 ciclos, ou 30 semanas, ou até a primeira gestação. A ovulação era inferida pela dosagem de progesterona maior ou igual a 5 ng/mL, dosagens que eram realizadas a cada uma ou duas semanas. A prevalência de pelo menos uma ovulação após clomifene foi de 75 e 83% (p=0,04) nos grupos do clomifene isolado e da associação clomifene-metformina. Das 314 mulheres que ovularam, a menor dose de clomifene (50, 100 ou 150 mg) foi indistinguível entre os dois grupos, e os autores concluíram que a metformina XR não reduz a menor dosagem de clomifene necessária para induzir a ovulação em mulheres com SOP.

Moll *et al*.[26] (A) conduziram uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia da metformina na indução da ovulação em mulheres que preenchessem os critérios de Rotterdam para a SOP. Vinte e sete trabalhos randomizados, cujo objetivo principal era o número de nascidos vivos, foram incluídos. Em mulheres que nunca haviam feito tratamento, não houve diferença no número de nascidos vivos quando se

compararam a metformina e o citrato de clomifene (RR=0.73; IC95%=0.51-1.1) ou a metformina mais citrato de clomifene e o citrato de clomifene isolado (RR=1,0; IC95%=0,82-1,3). Em mulheres resistentes ao citrato de clomifene, a combinação citrato de clomifene e metformina aumentou o número de nascidos vivos em comparação ao citrato de clomifene isolado (RR=6,4; IC95%=1,2-35); a metformina também aumentou o número de nascidos vivos em relação ao *drilling* ovariano por via laparoscópica (RR=1,6; IC95%=1,1-2,5). Não houve evidência de que a metformina mais o *drilling* melhorasse o número de nascidos vivos em relação ao *drilling* isolado (RR=1,3; IC95%=0,39-4,0), ao FSH (RR=1,6; IC95%=0,95-2,9), ou à sua coadministrado na fertilização *in vitro* (RR=1,5; IC95%=0,92-2,5). Na fertilização *in vitro*, a metformina causou menos casos da síndrome de hiperestimulação ovariana (RR=0,33; IC95%=0,13-0,80). Esta metanálise demonstrou que o citrato de clomifene é, ainda, a terapia de primeira escolha em mulheres com SOP que nunca fizeram tratamento. Em mulheres resistentes ao citrato de clomifene, a adição da metformina é o tratamento de escolha antes do *drilling* ou do FSH. Não existem evidências de que a metformina melhore o número de nascidos vivos se adicionado ao *drilling* ou ao FSH. Na fertilização *in vitro*, a metformina reduz o risco da síndrome de hiperestimulação ovariana.

Legro *et al*.[29] (A) randomizaram 626 mulheres estéreis com SOP para receberem citrato de clomifene mais placebo, metformina contínua mais placebo ou combinação de metformina mais placebo por pelo menos seis meses. As medicações eram suspensas quando a gravidez era confirmada e, então, as mulheres recebiam acompanhamento até o final da gestação. O índice de nascidos vivos foi de 22,5% (47 de 209 mulheres) no grupo do clomifene, 7,2% (15 de 208) no grupo da metformina e 26,8% (56 de 209) no grupo da terapia combinada (p<0,001 para metformina tanto contra o clomifene quanto a terapia combinada; p=0,31 para o clomifene contra a terapia combinada). O índice de gestação múltipla foi de 6,0% no grupo do clomifene, 0% no grupo metformina e 3,1% no grupo combinado. Os índices de abortamentos de primeiro trimestre não diferiram significativamente entre os grupos. No entanto, o índice de concepções entre as mulheres que ovularam foi significativamente menor no grupo metformina (21,7%) em relação ao grupo clomifene (39,5%, p=0,002) e ao grupo da terapia combinada (46,0%, p<0,001). Com exceção das complicações da gestação, os eventos adversos foram similares em todos os grupos, sendo os sintomas gastrintestinais e sintomas vasomotores e ovulatórios menos comuns no grupo da metformina do que no grupo do clomifene. Os autores concluíram que o clomifene é superior à metformina no que diz respeito aos nascidos vivos em mulheres estéreis com SOP, embora a gestação múltipla seja uma complicação (A).[29]

Questão 3. A metformina diminui as taxas de complicações gravídicas e a morbimortalidade perinatal nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos?

Segundo Homburg[30] (D), as complicações da gravidez associadas à SOP materna incluem prevalência aumentada de abortamento precoce, diabetes gestacional, desordens hipertensivas induzidas pela gravidez e retardo de crescimento intrauterino. Evitar a obesidade antes da gravidez e tratamento com a metformina são opções terapêuticas, também para a elevada prevalência de diabetes gestacional. A administração de metformina durante toda a gravidez é assunto controverso. É recomendável pesquisar o diabetes gestacional e a doença hipertensiva específica da gravidez especialmente em mulheres obesas, embora dados que possam confirmar a associação entre as doenças hipertensivas específicas da gravidez sejam poucos. O retardo de crescimento mediado pela insulina e a programação fetal são possíveis explicações para a alta prevalência de bebês pequenos para a idade gestacional em mães com SOP. Em metanálise sobre as complicações da gravidez de mulheres da SOP realizada por Boomsma *et al*.[31] (A), na qual foram comparados 720 casos a 4.505 controles, os autores verificaram que as gestantes com SOP tinham risco significativamente maior de desenvolver diabetes gestacional (OR=2,94; IC95%=1,70- 5,08); hipertensão induzida pela gravidez (OR=3,67; IC95%=1,98-6,81), pré-eclâmpsia (OR=3,47; IC95%=1,95-2,62) e parto prematuro (OR=1,75; IC95%=1,16-2,62). Seus bebês tiveram risco aumentado de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (OR=2,31; IC95%=1,25-4,26) e maior mortalidade perinatal (OR=3,07; IC95%=1,03-9,21). Os autores concluíram que as mulheres com SOP têm maior risco de complicações gravídicas e neonatais e que cuidados pré-concepcionais, pré-natais e intraparto devem ser tomados para diminuir essas complicações.

A gestação nas mulheres com SOP é considerada de alto risco pela maioria dos autores. O índice de abortamentos precoces é consideravelmente mais alto. A incidência de complicações no segundo e terceiro trimestres entre as mulheres com SOP não tem sido muito estudada. No entanto, o diabetes *mellitus* gestacional (DMG), a pré-eclâmpsia e o parto prematuro têm incidência maior nas grávidas com SOP. Enquanto a utilização da metformina no tratamento da SOP parece estar bem estabelecida, e embora seus efeitos em mulheres grávidas ainda não tenham sido estudados em profundidade, estudos observacionais com o uso da metformina em grávidas com diabetes não demonstraram efeitos adversos da metformina em mulheres grávidas

com DMG. No entanto, Hellmuth *et al*.[32] (D) relataram que a metformina, em comparação a sulfoniureias, no tratamento de grávidas diabéticas, associou-se a incidências maiores de pré-eclâmpsia e mortalidade perinatal. Os defensores da metformina logo disseram que o trabalho estava repleto de vieses (o trabalho teve duração de décadas e a incidência de mulheres obesas foi maior no grupo da sulfonilureia).

A utilização de metformina na gravidez foi inicialmente contraindicada, pois estudos observacionais mostraram efeitos adversos em fetos expostos à droga. No entanto, com a popularização do tratamento de mulheres com SOP e visto que a metformina poderia melhorar certos mecanismos potencialmente causadores de abortamentos, como a hiperinsulinemia, hiperandrogenemia e obesidade, a droga começou a ser utilizada cada vez mais na gravidez, inclusive inicial. Atualmente, a metformina é considerada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para utilização na gravidez como droga da categoria B, o que significa que não existem evidências de risco em seres humanos. Feig *et al*.[33] (A), conduziram uma revisão sistemática sobre a utilização de drogas antidiabéticas em mulheres grávidas. Eles observaram que a metformina ultrapassa rapidamente a placenta, mas estudos em animais não encontraram evidências de que a metformina seja teratogênica. Nenhuma toxicidade foi observada no desenvolvimento quando a metformina foi usada antes ou durante a gestação em mulheres com SOP. Alguns dos estudos envolvendo mulheres com diabetes tipo II tiveram problemas metodológicos.

Estudos mediram quantidades insignificantes de metformina no leite materno. Os autores concluíram que a metformina não causa toxidade no desenvolvimento em humanos e que trabalhos adicionais são necessários para definir os riscos e benefícios da metformina para a gravidez e aleitamento.

Um estudo de segunda categoria (nível de evidência B), porém bem desenhado, sobre a utilização da metformina durante a gravidez foi realizado por Nawaz *et al*. (B).[34] Esse estudo caso-controle avaliou 105 casos de mulheres com SOP que engravidaram na vigência da metformina e as comparou a 32 mulheres com SOP que engravidaram espontaneamente (controle). As mulheres que engravidaram tomando a metformina foram alocadas no Grupo A (40 mulheres que deixaram de utilizar a metformina até a 16ª semana de gestação). O Grupo B reuniu 29 mulheres que suspenderam a medicação até a 32ª semana, e Grupo C, 45 mulheres que utilizaram a medicação até o final da gestação. Todos os grupos eram homogêneos em relação à idade, peso e altura. Analisaram-se complicações gestacionais precoces e tardias, retardo de crescimento intrauterino e índice de nascidos vivos. Nos grupos A, B e C, a incidência de DHEG foi, respectivamente, 43,7%, 33% e 13,9%, com p<0,020. A taxa de diabetes gestacional que necessitou de tratamento insulínico nos grupos A e B foi de 18,7 e 33,3% comparados a 2,5% no Grupo C (p<0,004). A incidência de retardo de crescimento intrauterino foi significativamente menor no Grupo C: 2,5% comparado a 19,2 e 16,6% nos grupos A e B, respectivamente (p<0,046). A frequência de partos prematuros e taxa de nascidos vivos no grupo C foi menor em comparação aos grupos A e B. A taxa de abortamentos em todo o grupo foi de 7,8%. O Grupo Controle não mostrou diferenças significativas comparado ao Grupo A em relação às complicações tardias da gravidez. Os autores concluíram que a utilização da metformina durante a gravidez reduz significativamente a incidência de abortamentos, diabetes gestacional que requeira terapia insulínica, DHEG e retardo de crescimento intrauterino. Neste trabalho, não houve casos de malformações fetais nem de nati ou neomortos.

Metformina e abortamento precoce

Estudos observacionais sugerem que mulheres grávidas com SOP têm risco aumentado de abortamentos precoces. O risco aumentado de abortamento precoce nas grávidas com SOP tem sido atribuído à obesidade, hiperinsulinemia, elevados níveis de LH e disfunção endometrial. A utilização da metformina durante a gravidez tem sido advogada para reduzir o risco de abortamentos precoces nessas mulheres (D).[6] Têm sido publicados pequenos estudos observacionais com o objetivo de avaliar a importância da metformina em mulheres com SOP grávidas para a redução do abortamento espontâneo e do diabetes gestacional.

Glueck *et al*.[35] (B) realizaram estudo piloto com 72 mulheres grávidas com SOP e constataram uma diminuição na taxa de abortamento precoce e de diabetes gestacional, sem aparentes complicações fetais.

Jacubowicz *et al*.[36] (B) conduziram um trabalho retrospectivo em que compararam 65 mulheres que receberam metformina desde o início da gestação a 31 mulheres que não receberam a medicação. O abortamento precoce no grupo que recebeu a metformina foi de 8,8% (6 de 68 gestações) e, no grupo controle, de 41,9% (13 de 31 gestações) (p<0,001). Em mulheres com história de abortamentos prévios, o abortamento precoce ocorreu em 11,1% (4 de 36 gestações) no grupo tratado com metformina contra 58,8% (7 de 12 gestações) no Grupo Controle (p<0,002). Neste trabalho, os autores concluíram que a metformina reduz a incidência de abortamentos precoces em gestantes com SOP.

Glueck *et al*.[37] (B) estudaram 72 mulheres com SOP que engravidaram com o auxílio da metformina e tiveram 17% de abortamentos precoces, comparando-as às suas próprias 100

gestações prévias que, sem a metformina, tiveram 62% de abortamentos precoces (p<0,0001).

Legro *et al*.[29] (A) randomizaram 626 mulheres estéreis para receber citrato de clomifene mais placebo, metformina contínua mais placebo ou a combinação de metformina mais placebo por pelo menos seis meses. As medicações foram suspensas quando a gravidez era confirmada e as mulheres foram acompanhadas até o final da gestação. Os índices de abortamentos de primeiro trimestre não diferiram significativamente entre os grupos, mas foram significativamente menores do que os índices relatados em estudos observacionais.

Palomba *et al*.[25] (A) relatam o efeito da metformina em um caso de abortamento de repetição em uma mulher com SOP. A mulher com história de abortamento de repetição recebeu a metformina antes e durante toda a gestação. Após três meses de tratamento, a paciente engravidou. A gravidez evoluiu fisiologicamente e, com 39 semanas, a paciente teve um parto normal. Os autores concluíram que a metformina se monstrou efetiva neste caso de SOP com resistência à insulina e abortamento de repetição.

Tatcher e Jackson[38] (B) analisaram as complicações da gravidez em mulheres com SOP tratadas com metformina. Para tanto, estudaram 188 mulheres estéreis com SOP (média da esterilidade de 27 meses) que tiveram, após média de sete meses de utilização de metformina, 237 gestações por diferentes métodos de reprodução assistida, sendo a metformina utilizada isoladamente em 52% dos casos. Nas gestações confirmadas, a metformina parece diminuir a incidência de abortamentos expontâneos. As comorbidades da SOP, obesidade, resistência à insulina e sensibilidade à glicose serviram como indicadores de aumento de risco de complicações da gestação, especialmente o diabetes gestacional. Não houve aumento na hipertensão induzida pela gravidez. O número de prematuros aumentou. Nem a utilização da metformina nem a SOP parecem aumentar o risco de malformações congênitas. A SOP não afetou a amamentação. Os autores concluem que a SOP ou suas comorbidades estão associadas ao pior prognóstico da gravidez.

Metformina e diabetes gestacional

Estudos longitudinais com GTT durante a gravidez normal mostram aumento progressivo da insulina após o estímulo, sem comprometimento concomitante da tolerância à glicose, o que revela o desenvolvimento de uma resistência fisiológica à insulina que se torna mais evidente a partir do segundo trimestre. Supõe-se que, na gestante com SOP, o aumento fisiológico da resistência à insulina durante a gravidez aumente o ganho de peso da gestação, predispondo-a ao diabetes *mellitus* gestacional (DMG).

O DMG é diagnosticado em mais de 4% das mulheres grávidas. A prevalência vem aumentando porque a população de grávidas se tornou mais idosa e obesa. Mulheres com DMG têm aumento das taxas de complicações gravídicas e risco aumentado para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Os filhos de mulheres com DMG também têm aumento dos riscos para complicações perinatais e, a longo prazo, risco de desenvolverem obesidade e DM2. Houve grande discussão se havia a necessidade de tratar o DMG, mas trabalhos randomizados e observacionais demonstraram recentemente que o tratamento destas mulheres reduziria os efeitos adversos perinatais (D).[39]

Na revisão sistemática de Toullis *et al*.[40] (A), verificou-se que a grávida com SOP tem risco significativamente maior de desenvolver DMG em comparação a grávidas sem SOP (OR=2,89, IC95%=1,68-4,98), ainda que com significativa heterogeneidade [I(2)=59.3%], persistente em análise de sensibilidade. No subgrupo dos estudos de coorte, o achado permaneceu robusto (OR=7,11; IC95%=2,95-17,12), enquanto no subgrupo de estudos caso-controle, o achado não foi tão evidente (OR=0,89; IC95%=0,38-2,06). Modelo de metarregressão revelou a dependência linear do resultado no tipo de estudo e nos riscos iniciais. Os autores concluíram que a significativa heterogeneidade entre os estudos e dependência dos resultados no tipo de estudo faz com que o alto risco de DMG em mulheres com SOP seja um achado questionável. Somente estudos apropriadamente desenhados deverão preceder qualquer recomendação a respeito do risco de DMG nas mulheres com SOP.

No entanto, em metanálise sobre as complicações da gravidez de mulheres com SOP realizada por Boomsma *et al*., verificou-se que as gestantes com SOP têm risco significativamente maior de desenvolverem diabetes gestacional (OR=2,94; IC95%=1,70-5,08) (A).[31]

Glueck *et al*.[36] (B), estudando prospectivamente 90 mulheres que engravidaram em uso de metformina (1.5-2.55 g/dia e que tiveram ≥ 1 nascido vivo (97 gestações, 100 nascidos vivos), comparando-as a 252 gestantes saudáveis (sem SOP) com ≥ 1 nascido vivo, consecutivamente em um serviço obstétrico comunitário. As mulheres com SOP eram mais idosas do que as controles (33±5 *versus* 29±6 anos, p<0,0001), mais chance de ter > 35 anos de idade na concepção (23 *versus* 13%, p=0,028), serem mais pesadas (93±23 *versus* 72±18 kg, p<0,0001, IMC 33,8±7,8 kg/m^2 *versus* 25,6±5,9, p<0,0001), houve números pré-concepcionais similares de diabetes tipo 2 em ambos os grupos [2/90 (2,2%) *versus* 1/252 (0,4%), p=0,17]. A pré-eclâmpsia na SOP (5/97 gestações, 5,2%), não diferiu

(p=0,5) dos controles (9/252, 3,6%), nem diferiu (p=1,0) na SOP *versus* controles primigrávidas [2/45 (4,4%) *versus* 4/91 (4,4%)]. O desenvolvimento de DMG na SOP não diferiu do Grupo Controle [9/95 gestações (9,5%) *versus* 40/251 (15,9%), p=0,12]. Das 100 crianças vivas nascidas das 90 mulheres com SOP, não houve malformações fetais importantes. A média e os pesos das 80 crianças que nasceram ≥ 37 semanas de gestação em mulheres com SOP (3,414±486 g) não diferiu dos 206 nascidos vivos ≥ 37 semanas (3.481±555 g) do Grupo Controle (p=0,34), assim como não houve diferença na percentagem de neonatos ≥ 37 semanas de gestação com peso ≥ 4.000 g (12,5 *versus* 17,5%, p=0,3) ou ≥ 4.500 g (1,3 *versus* 2,9%, p=0,7). Os autores concluem que a metformina não está associada à pré-eclâmpsia nas gestantes com SOP e parece ser segura para a mãe e para o feto.

Para avaliar prospectivamente se a combinação de metformina com dieta previne primária e secundariamente o DMG em mulheres com SOP, Glueck *et al.*[37]*(B)*, realizaram um trabalho não-randomizado, mas controlado, no qual 142 mulheres não diabéticas com SOP que tinham tido pelo menos um filho nascido vivo com a utilização da metformina + dieta (172 gestações, 180 nascidos vivos) foram submetidas a dieta com 26% de proteína, 44% de carboidratos sem restrição calórica durante a gestação. A metformina (2 a 2,55 g/dia) foi dada desde a préconcepção até o final da gestação. Sob a metformina, DMG foi desenvolvida em 12 (7%) de 173 gestações com nascidos vivos e, destas, 47 mulheres tinham tido ao menos uma gestação prévia com nascido vivo (n=64) sem metformina com DMG desenvolvendo em 19 delas (30%). Subsequentemente, sob metformina, estas 47 mulheres tiveram 50 gestações com nascidos vivos e o desenvolvimento do DMG em 6 (12%) que não foi estatisticamente significativo. Das 15 mulheres que tinham tido DMG previamente sem a metformina, o DMG desenvolveu-se em 5 (31%) das 16 gestações subsequentes sob a metformina. Das 32 mulheres que não tiveram DMG sem a metformina em gestações anteriores, o DMG desenvolveu em 1 (3%) das 34 gestações subsequentes com metformina. DMG prévia sem metformina foi a única variável explanatória significativamente estatística. Os autores concluíram que a associação da dieta com metformina durante a gravidez facilita a prevenção primária e secundária do DMG (B).[37]

Para investigar os efeitos da metformina na homeostasia da glicose em mulheres grávidas com SOP, Fougner *et al*.[41] (A) estudaram 40 mulheres não diabéticas com SOP no primeiro trimestre de gestação que foram randomizadas para receber metformina 850 mg/2xdia ou placebo. Foram dosadas as glicemias e insulinemias de jejum no momento da inclusão e na 19ª, 32ª e 36ª semanas, e o GTT de 2 horas com 75 g de glicose na inclusão e na 19ª e 32ª semanas. A resistência à insulina foi calculada pelo HOMA-IR e a função das células beta pelo HOMA-beta. No momento da inclusão, a glicemia de duas horas no GTT foi maior no grupo placebo (7,14 *versus* 6,03 mmol/L; p=0,012). Em conformidade, 6 das 22 mulheres do grupo da metformina e 2 das 18 do Grupo Placebo (p=0,21) tinham DMG no momento da inclusão. Nas semanas de gestação 19 e 32, os níveis de glicose de duas horas foram iguais nos dois grupos. A proporção total de mulheres com DMG não diferiu entre os dois grupos, assim como qualquer outro índice no metabolismo da glicose e da insulina. Os autores concluíram que a metformina não parece ter efeitos importantes na homeostase da glicose em gestações de mulheres com SOP.

Na revisão sistemática de Nicholson *et al*., da qual foram excluídos trabalhos sem Grupo Controle ou que não utilizaram métodos padronizados para o diagnóstico de diabetes gestacional (teste de tolerância à glicose [GTT] de três horas com 100 g de glicose ou GTT de duas horas com 75 g de glicose. Nove trabalhos preencheram os critérios de inclusão, quatro trabalhos randomizados e controlados (n=1.299 participantes) e cinco trabalhos observacionais (n=831 participantes). Não houve diferenças no controle glicêmico das mães e nas taxas de cesáreas entre o grupo da insulina e o da metformina. Houve maior proporção de hipoglicemia nos neonatos do grupo da insulina em comparação ao grupo da metformina (8,1 *versus* 3,3%; p=0,008). O índice de malformações congênitas não diferiu entre os grupos. Os estudos observacionais foram limitados por vieses e confusos métodos de seleção. Os autores concluem que o prognóstico materno e fetal não foram diferentes com o uso da insulina ou da metformina em mulheres com diabetes gestacional (A).[42]

Metformina e doença hipertensiva específica da gravidez

A doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) é entidade nosográfica, cuja causa etiológica ainda não foi esclarecida, e tem como sintoma predominante a hipertensão arterial, que deve se constituir no critério taxonômico caso se queira avançar no terreno da etiologia.

Lavuori *et al*.[43] (B) estudaram 22 mulheres que tiveram DHEG em gestações prévias (media de 17 anos após o parto) e as compararam a outras 22 mulheres equiparadas por idade e índice de massa corporal. As mulheres com DHEG prévia tinham os níveis de testosterona livre mais elevados (20,6±2,2 *versus* 15,0±1,3 pmol/L, média±DP, p=0,03), elevado índice de androgênios livres (3,2±0,5 *versus* 1,9±0,2, p=0,04) e maior relação de testosterona/estradiol livre (0,089±0,017 *versus*

0,046±0,006, p=0,02). Os autores concluíram que o passado de DHEG associa-se a elevados níveis de testosterona, que podem contribuir para o aumento de risco para morbidade vascular nestas mulheres.

Desde que Hellmuth *et al*.[32] (B), em estudo de coorte com 50 mulheres diabéticas grávidas tratadas com metformina e comparadas a outras 68 em iguais condições tratadas com sulfonilureia ou insulina, e verificaram que as mulheres tratadas com metformina tinham maior risco de desenvolver DHEG do que aquelas tratadas com sulfonilureia ou insulina (32 *versus* 7 *versus* 10%, p<0,001), passou-se a sugerir que a metformina aumentava o risco para a DHEG. No entanto, Glueck *et al*. (2004), comparando 90 mulheres grávidas com SOP em uso de metformina (97 gestações) a 252 grávidas saudáveis, verificaram que a DHEG nas mulheres com SOP (5/97 gestações, 5,2%), não diferiu (p=0,5) do Grupo Controle (9/252, 3,6%), assim como a DHEG não apresentou diferença (p=1,0) nas nulíparas com SOP em uso da metformina em relação às nulíparas saudáveis [2/45 (4,4%) *versus* 4/91 (4,4%)] e concluíram que a utilização da metformina não aumenta a incidência de DHEG (B).[35]

No trabalho de Nawaz *et al*., já citado anteriormente, as pacientes dos grupos A (que suspenderam a metformina até a 14ª semana de gestação), B (que a suspenderam até a 32ª semana) e C (que não suspenderam a medicação) tiveram DHEG, respectivamente, 43,7%, 33% e 13,9% com p<0,020, o que mostra que a metformina diminui a incidência de DHEG quando usada durante toda a gestação (B).[34]

Como na fisiopatologia da DHEG acredita-se que exista um defeito na interação entre a migração trofoblástica e os vasos uterinos durante o primeiro trimestre da gravidez, Salvesen *et al*.[44] (A), em trabalho randomizado controlado, estudaram 40 grávidas com SOP que receberam metformina 1.700 mg/dia ou placebo, nas quais realizou-se ultrassonografia com Doppler seriada, e verificaram que houve aumento do índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas (1,95 *versus* 1,58, p=0,02), e maior redução do IP entre a 12ª e a 19ª semana, concluindo que estas alterações estavam relacionadas à DHEG. Ainda segundo os autores, o tratamento com metformina reduz a resistência das artérias uterinas entre 12 e 19 semanas de gestação e esta redução está relacionada à menor incidência de DHEG.

Metformina e morbiletalidade perinatal

Na metanálise de Boomsma *et al*.[31] (A) sobre as complicações da gravidez de mulheres da SOP, os autores verificaram que as gestantes com SOP tinham risco significativamente maior de desenvolverem diabetes gestacional, DHEG e parto prematuro, intercorrências que elevam, em muito, a morbimortalidade fetal e neonatal. Seus bebês tiveram risco aumentado de admissão em unidade de terapia intensiva (OR=2,31; IC95%=1,25-4,26) e maior mortalidade perinatal (OR=3,07; IC95%=1,03- 9,21).

Na revisão sistemática de Gilbert *et al*.[45] (A), os autores estudaram a utilização da metformina durante o primeiro trimestre da gravidez em mulheres diabéticas ou com SOP. Oito estudos foram incluídos na metanálise. Após o ajustamento para os vieses das publicações, o tratamento com a metformina no primeiro trimestre esteve associado a efeito protetor significativo (57%). Após a combinação dos resultados dos estudos, verificou-se que o índice de malformações congênitas foi maior no Grupo Controle (7,2%) do que no Grupo Tratado (1,7%). Concluíram que não existem evidências de aumento de risco para malformações importantes quando a metformina é utilizada no primeiro trimestre da gestação, mas que são necessários estudos maiores que corroborem estes resultados preliminares.

Ainda no trabalho de Nawaz *et al*.[34] (B), além de uma diminuição na incidência de abortamentos, diabetes gestacional e de DHEG, também a incidência de retardo de crescimento intrauterino foi significativamente mais baixa dentre as mulheres que utilizaram a metformina durante toda a gestação em comparação àquelas que suspenderam a medicação até a 14ª semana (19,2%) e àquelas que suspenderam a medicação até 32 semanas (18,6%; p<0,046). A incidência de prematuridade também foi significativamente menor no grupo que não suspendeu a medicação durante toda a gestação. Neste estudo, não houve nati ou neomortos e não ocorreu nenhum caso de malformação fetal.

Questão 4. A metformina diminui a incidência das complicações tardias da síndrome dos ovários policísticos, principalmente a doença cardiovascular, o diabetes mellitus tipo 2 e o câncer de endométrio?

A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de mortalidade de que se tem conhecimento, responsável por cerca de 30% de todas as mortes no mundo, o que equivale a cerca de 18,6 milhões de mortes por ano. É a principal causa de morte em muitos países desenvolvidos e, dentro de alguns anos, será também a principal causa de morte em países em desenvolvimento. Esforços vêm sendo feitos para investigar as maneiras de manusear mais eficientemente os fatores de risco e melhorar as intervenções médicas para esta doença. Em alguns países, esses esforços foram recompensados com a redução da mortalidade pela DCV. De acordo com Erhardt *et al*.[46] (D), as intervenções destinadas a alterar certos fatores de risco e melhorar os hábitos não saudáveis são as que atingem melhores resultados. Os fatores de risco para a DCV que são modificáveis são: a hipertensão arterial

crônica, dislipidemia, diabetes, obesidade central, sedentarismo, ingestão excessiva de álcool e tabagismo.

Estudos recentes têm mostrado que a resistência à insulina tem importante papel na patogênese da SOP. Tradicionalmente, o manuseio da SOP consistia na indução da ovulação, no tratamento da acne e do hirsutismo e na prevenção do câncer de endométrio. No entanto, com o aumento das evidências de que a SOP está associada à síndrome metabólica (Tabela 1), de que um conjunto de fatores de risco para a DCV está associado à resistência à insulina e a um aumento do risco para o desenvolvimento de diabetes, o tratamento tradicional não deve mais ser o único foco. Dados recentes suportam a forte recomendação de que mulheres com SOP devem ter avaliação correta para o diabetes e para os fatores de risco cardiovascular, além de receberem tratamento adequado quando necessário. Mudanças no estilo de vida ainda são a primeira opção terapêutica para todas as mulheres obesas com SOP. No entanto, muitas mulheres obesas com SOP acham difícil perder peso e mantê-lo, e esta não é uma opção para mulheres magras com SOP. Por essas razões, as drogas sensibilizadoras à insulina, dentre as quais se destaca a metformina, têm provado ser uma opção única e promissora no tratamento crônico da SOP (D).[6]

Tabela 1 – Componentes da síndrome metabólica segundo o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL

Nota: a presença de diabete *mellitus* não exclui o diagnóstico de síndrome metabólica.

Metformina e síndrome metabólica

A síndrome metabólica representa uma situação clínica caracterizada por um agrupamento de fatores de risco para a doença cardiovascular, como a hipertensão arterial, a dislipidemia, a obesidade visceral e as manifestações de disfunção endotelial. Está associada ao aumento de risco cardiovascular a longo prazo, assim como ao risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2. A presença de resistência à insulina tem sido considerada fator fisiopatogênico importante.

Alguns parâmetros desta síndrome apresentam melhora significativa com a metformina. Verifica-se redução da obesidade centrípeta, redução da medida da cintura (WMD -0,1; p=0,12), melhora da resistência à insulina, HOMA-IR (WMD -0,1; p=0,0006), redução da pressão sistólica (WMD -9,97; p=0,0005) e diastólica (WMD -9,66; p=0,005), sem haver melhoria comprovada da dislipidemia, como encontrado na revisão sistemática de Lord *et al*. (A).[7]

No entanto, Lord *et al*., com o objetivo de estabelecer se a metformina tem ação significativa de redução da gordura visceral e outros parâmetros metabólicos em mulheres com SOP, conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado: 40 mulheres anovuladoras com SOP foram randomizadas para receber metformina 1.500 mg/dia ou placebo durante três meses. A distribuição da gordura foi avaliada pela tomografia computadorizada. Foram analisadas, também, medidas séricas de marcadores da síndrome metabólica e evidência de ovulação. Não houve diferenças significativas em qualquer medida da distribuição gordurosa entre os grupos da metformina e do placebo. O grupo da metformina teve importante diminuição do colesterol total (p=0,02), da LDL (p=0,02) e da relação colesterol/HDL (p=0,05), mas não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação aos androgênios, insulina, resistência à insulina, triglicérides, ovulação e gravidez. Os autores concluem que a metformina não tem efeito clínico significativo para reduzir a gordura visceral, embora tenha efeito benéfico no perfil lipídico e que o ensaio corrobora as crescentes evidências de que a metformina não é droga emagrecedora, sugerindo que a metformina possa ter papel adjuvante na modificação do estilo de vida, mas não substituto (A).[14]

Jing *et al*.[18] (A) fizeram revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança do anticoncepcional contendo 35 mcg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona para tratamento da SOP comparando-o à metformina, tanto em combinação com o anticoncepcional quanto isoladamente. Na revisão, incluíram apenas trabalhos randomizados e controlados. O objetivo principal era o hirsutismo. Subgrupos foram criados com base na duração do tratamento, análises sensíveis foram efetuadas e a heterogeneidade e vieses, discutidos. Doze trabalhos foram incluídos. O efeito em melhorar o hirsutismo não foi diferente entre a metformina e o anticoncepcional. Comparada ao anticoncepcional, a metformina parece proteger contra as alterações no metabolismo da glicose em tratamento de pelo menos seis meses de duração. Exceto pelos triglicérides, não houve nenhuma diferença no perfil lipídico. A evidência de que o anticoncepcional deteriora o metabolismo lipídico e da glicose foi insuficiente. O uso do anticoncepcional pode resultar em cefaleia e hipertensão arterial. Os autores concluíram que qualidade metodológica dos trabalhos continua a ser um pro-

blema importante. O anticoncepcional é superior à metformina em reduzir os androgênios, mas inferior em reduzir a insulina. Não foram encontradas evidências de que o anticoncepcional piore o metabolismo lipídico e a resistência à insulina.

Para avaliar se a metformina é uma medicação efetiva no tratamento de indivíduos adultos obesos que não têm diabete ou SOP, Levri *et al*.[47] (A) fizeram uma revisão sistemática. Os critérios de inclusão foram índice de massa corpórea maior que 25 k/m^2, relação cintura-quadril maior que 0,8, uso da metformina e idade superior a 18 anos. Foram critérios de exclusão a presença de diabetes ou de SOP, infecção pelo HIV ou o uso concomitante de drogas antipsicóticas. Os trabalhos, todos randomizados e controlados, foram graduados pela escala de Jadad de 11 pontos. Os revisores extraíram de forma independente os dados de cada trabalho. Os objetivos primários foram: alterações no índice de massa corpórea, relação cintura-quadril e peso. Dos 57 trabalhos potencialmente relevantes, 48 foram excluídos por falhas na randomização, no ocultamento, nos critérios de inclusão ou exclusão e por inacessibilidade dos objetivos. Nove trabalhos preencheram os critérios para a inclusão. Quatro estudos foram utilizados no parâmetro relação cintura-quadril, três foram incluídos no índice de massa corpórea e oito foram utilizados no peso. Dois dos nove trabalhos demonstraram pequena redução na relação cintura-quadril. Os autores concluíram que existem evidências insuficientes para a utilização da metformina em indivíduos adultos com índice de massa corpórea maior que 25 k/m^2 e que não sofram de diabetes ou SOP, mas sugerem que novos trabalhos sejam realizados para responder a esta questão.

Na revisão sistemática e metanálise de Nieuwenhuis-Ruifrok *et al*.[48] (A), realizada em mulheres com sobrepeso ou obesidade, e não necessariamente com SOP, analisando-se a perda de peso contra placebo ou com programa de modificação do estilo de vida, demonstraram que a metformina diminuiu significativamente o índice de massa corpórea em comparação ao placebo (WMD -0,68; IC95%=-1,13 a -0,24). Houve indicação de melhores resultados com doses mais elevadas (>1.500 mg/dia) e maior duração do tratamento (acima de oito semanas). A revisão sistemática teve limitações com o potencial de veracidade, análise do baixo uso da intenção para tratar e heterogeneidade dos estudos. Os autores concluíram que programas bem estruturados para mudança do estilo de vida ainda é a primeira alternativa para o tratamento das mulheres com excesso de peso ou obesas com ou sem SOP. São necessários trabalhos randomizados e controlados bem desenhados e com potencial de veracidade adequado para confirmar os resultados desta revisão sistemática e metanálise.

Metformina e diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 ocorre frequentemente em mulheres com SOP. A prevalência e a história natural de sua precursora, a intolerância à glicose, é menos conhecida. Com o objetivo de estudar a prevalência e a incidência da intolerância à glicose em uma grande coorte de mulheres com SOP, Ehrmann *et al*.[49] (B) selecionaram 122 mulheres com SOP caracterizadas clínica e laboratorialmente. Todas elas tinham o teste de tolerância à glicose (GTT) com dosagens dos níveis de glicose e de insulina. Vinte e cinco mulheres foram avaliadas posteriormente com o objetivo de caracterizar a história natural da intolerância à glicose. No início do trabalho, o GTT estava alterado em 55 (45%) das 122 mulheres. De toda a amostra, 45% tinham intolerância à glicose e 12% tinham diabetes tipo 2. As mulheres com diabetes tipo 2 diferiam daquelas com o GTT normal porque tinham 2,6 vezes mais parentes de primeiro grau com diabetes *mellitus* tipo 2 (83 *versus* 31%, p<0,01) e eram significativamente mais obesas (IMC 41,0±2,4 *versus* 33,4±1,1 kg/m^2, p<0,01). Na coorte de 122 mulheres, houve significativa correlação entre a glicemia de jejum e a concentração de glicose de duas horas (r=0,76, p<0,0001); No grupo de mulheres com intolerância à glicose, a concentração da glicemia de jejum foi pouco preditivo da glicemia de duas horas (r=0,25, NS). Após uma média de seguimento de 2,4±0,3 anos (variação de 0,5 a 6,3 anos), 25 mulheres foram submetidas a um segundo GTT. A glicemia de duas horas durante o segundo GTT estava significativamente maior do que a glicemia de duas horas no primeiro teste (161±9 *versus* 139±6 mg/dL, p<0,02)[49] (B). Os autores concluíram que a prevalência de intolerância à glicose e de diabetes tipo 2 em mulheres com SOP é substancialmente maior do que o esperado quando comparado a mulheres sem SOP pareadas por idade e peso. A conversão da intolerância à glicose para o diabetes *mellitus* tipo 2 é acelerada pela SOP. A glicemia de jejum não prediz tanto quanto a glicemia de duas horas em um GTT, particularmente em mulheres com intolerância à glicose, o grupo com maior risco de desenvolver o diabetes *mellitus* tipo 2. Os autores sugerem que as mulheres com SOP devem se submeter periodicamente ao GTT e ser monitoradas eficientemente quanto à deterioração da tolerância à glicose.

As mulheres com SOP são resistentes à insulina. O defeito genético responsável pela ação da insulina ainda é desconhecido. A obesidade agrava a predisposição à resistência à insulina. Cerca de 40% das mulheres com SOP apresentam curva anormal ao teste de tolerância à glicose (tanto a intolerância à glicose quanto o diabetes *mellitus* tipo 2). A falta de um mecanismo etiológico claro para a síndrome acarretava grande variedade de tratamentos baseados nos sintomas, mas com poucas opções

que melhorassem todos os aspectos da síndrome endócrina da SOP. Recentemente, tratamentos que resultam em melhora da sensibilidade à insulina, através de programas para redução de peso/exercícios ou farmacológicas mostraram melhora tanto nas alterações endócrinas quanto metabólicas (A).[29]

Carlsen *et al*.[30] (A) conduziram uma espécie de revisão sistemática baseada em pesquisa no Medline, em estudos próprios e na experiência clínica e verificaram que a SOP está presente em um terço das mulheres com diabetes *mellitus* tipo 1 e em quase metade de todas as mulheres com diabetes *mellitus* tipo 2. Em mulheres com SOP, a prevalência de diabete *mellitus* tipo 2 aumenta consideravelmente, e o diabetes gestacional ocorre em cerca de 40% das grávidas com SOP. Em mulheres com diabetes gestacional prévio, o risco de diabetes tipo 2 é maior. Com seu estudo, os autores concluíram que mulheres com SOP têm risco maior de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 e diabetes gestacional e devem ser acompanhadas adequadamente. Aconselha-se que mulheres grávidas com SOP devem ser submetidas ao teste de tolerância à glicose tão logo a gestação tenha sido confirmada, com repetição do exame na 20ª e na 32ª semana de gestação. O tratamento com metformina deve ser iniciado em mulheres com diabetes tipo 2 que queiram engravidar. Pela mesma razão, a metformina deve ser iniciada nas diabéticas do tipo 1.

Glueck *et al*.[36] (B) em trabalho observacional com 431 mulheres não diabéticas e com SOP, idade mínima de 20 anos e tempo de acompanhamento mínimo de 11 meses com a associação de dieta e metformina, objetivaram observar as relações entre a glicemia e resistência à insulina no pré-tratamento, o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ou do diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Como objetivo secundário, pretendeu-se determinar se o aparecimento do DM2 ou DMG estava independentemente associado à menor redução da resistência à insulina sob o tratamento da metformina com dieta quando comparadas a mulheres que permaneceram sem DM2 ou DMG. As mulheres com IMC<25 k/m^2 e aquelas com IMC≥25 k/m^2 eram orientadas para dieta balanceada de 2.000 e 1.500 cal/dia. Foram categorizados três grupos de mulheres com SOP: (a) 17 pacientes que não tiveram DGM prévio e que desenvolveram DM2 durante uso de metformina (dieta média de seguimento 49±33 meses), (b) 401 mulheres que não tiveram DMG prévio e livre do DM2 sob o tratamento de metformina/dieta (seguimento de 38±25 meses), e (c) 13 mulheres com ou DMG prévio ou que desenvolveram diabetes gestacional durante a terapia metformina/dieta (seguimento de 38±25 meses). Sob metformina/dieta, as mulheres que desenvolveram DM2 comparadas àquelas que permaneceram livres do DM2 tinham glicemia (OR=1,09; IC95%=1,03-1,16; p=0,03) e o HOMA-IR mais elevado (OR=1,22; IC95%=1,04-1,42; p=0,01) mais elevados no pré-tratamento. Houve também menor redução do HOMA-IR (OR=0,82; IC95%=0,72-0,92; p=-0,0008). Sob a metformina/dieta, tanto as mulheres que desenvolveram previamente o DMG quanto aquelas que desenvolveram DMG, comparadas àquelas que permaneceram livres do DM2, tinham menor redução do HOMA-IR (OR=0,88; IC95%=0,78-0,99; p=-0,03). Por análises repetidas de medidas sob metformina/dieta, mulheres que não desenvolveram DM2 tinham redução no HOMA-IR (p<0,0001), com a inclinação desta curva diferente (p=0,002) da inalterada resistência à insulina exibida pelas mulheres que desenvolveram o DM2 e diferente (p=0,017) da aumentada inclinação da resistência à insulina (p=0,049) em mulheres que tinham DMG. Os autores concluíram que, em mulheres com SOP, a glicemia e a resistência à insulina no pré-tratamento e a menor diminuição na redução da resistência à insulina sob a metformina/dieta estão associadas ao DM2 e DMG.

Na revisão sistemática e metanálise de Jing *et al*., cujo objetivo primário era o hirsutismo, os autores selecionaram 12 trabalhos que compararam a metformina com o anticoncepcional contendo 35 mcg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona. Apesar da qualidade metodológica dos trabalhos, os autores concluíram que a melhora do hirsutismo, pelo menos em seis meses de tratamento, não é melhor com o anticoncepcional do que com a metformina. O anticoncepcional foi superior à metformina em reduzir os androgênios, mas inferior em reduzir a insulina. Comparado ao anticoncepcional, a metformina parece proteger contra alterações do metabolismo glicídico. Exceto pelos triglicérides, não houve diferenças no perfil lipídico. Evidências de que o anticoncepcional oral piore os perfis lipídico e glicídico foram insuficientes. O anticoncepcional pode levar à hipertensão e cefaleia (A)[18].

Os contraceptivos hormonais orais são o tratamento de primeira escolha para as mulheres com SOP que não desejam engravidar. Wu *et al*.[51] (A), com o objetivo de comparar os efeitos da pílula contendo etinilestradiol 35 mcg e acetato de ciproterona 2 mg, metformina e a combinação de pílula e metiformina, randomizaram 60 mulheres (25 obesas e 35 não-obesas) que preenchiam os critérios de Rotterdam para a SOP para um dos três tratamentos durante três meses. A pílula resultou em maior redução do índice de Ferriman-Galwey tanto nas obesas quanto nas não-obesas em comparação ao grupo da metformina. A pílula restaurou o ciclo menstrual de todas as mulheres em comparação a apenas 28 daquelas que recebiam metformina. A metformina reduziu significativamente o índice de massa corpórea e a relação cintura-quadril nas pacientes obesas (p<0,05).

Os níveis séricos de testosterona diminuíram nos três grupos. Os níveis de LH e a relação LH/FSH diminuíram no grupo da pílula e no tratamento combinado tanto nas obesas quanto nas não-obesas. A metformina diminuiu significativamente os níveis da insulina de jejum ($p<0,05$ e $p<0,01$) e aumentou a sensibilidade à insulina ($p<0,05$) tanto nas obesas quanto nas não-obesas, enquanto nenhuma alteração significativa foi observada no grupo da pílula. Além disso, os níveis de insulina também diminuíram ($p<0,05$) no grupo do tratamento combinado. Os autores concluíram que a associação da metformina com a pílula pode ser mais efetiva em diminuir a hiperandrogenemia em mulheres obesas e não-obesas com SOP do que a metformina isoladamente, e também em reduzir os níveis de insulina em relação à pílula isoladamente. Ao final do estudo, sugeriu-se que o tratamento combinado pudesse se tornar uma opção mais efetiva no tratamento da SOP.

Metformina e câncer de endométrio

A associação entre a SOP e o carcinoma endometrial foi sugerida por Speert pela primeira vez em 1949. Desde então, diversos estudos têm suportado esta associação e tornou-se prática comum entre ginecologistas prescrever tratamento hormonal para este risco percebido, embora não haja consenso sobre o subgrupo de SOP para o qual é requerido. A prescrição de tratamento hormonal para reduzir o risco desta complicação é recomendada pela *Guideline for Good Clinical Practice do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, do Reino Unido, pelo *Health Information Website of the National Library of Medicine*, dos Estados Unidos e, também, por livros de oncologia ginecológica. O mecanismo que regula essa associação também é incerto, mas presume-se que a anovulação crônica, que resulta em estimulação contínua do endométrio não oposta pela progesterona, seja o principal fator. No entanto, a obesidade, a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia, características da SOP, são também fatores de risco para o carcinoma endometrial, mas não significa necessariamente que a incidência ou a mortalidade pelo carcinoma de endométrio estejam aumentadas na SOP. As evidências da associação são inconclusivas e, embora a SOP esteja associada a fatores de risco para o câncer de endométrio, isto não quer dizer essencialmente que a incidência ou a mortalidade pela neoplasia estejam aumentadas. Na revisão sistemática de Costello *et al*.[22] (A), não houve nenhum trabalho que confrontasse a metformina com pílulas anticoncepcionais com relação ao câncer de endométrio e nenhum trabalho randomizado controlado que tratasse de câncer endometrial e metformina foi encontrado no banco de dados Medline/Pubmed a partir do ano 2007. São necessários estudos de larga escala sobre morbidade e mortalidade em populações não-selecionadas de mulheres com SOP para que sejam identificadas quais delas, se houver alguma, têm maior risco de desenvolver a neoplasia e como o risco pode ser efetivamente reduzido.

Questão 5. Quais as mulheres com SOP que se beneficiariam com a utilização da metformina?

A SOP possui três características principais: o hiperandrogenismo, a anovulação crônica e a morfologia policística dos ovários. Tais características têm sido incluídas em permutações discretas nos três principais critérios de definição atualmente disponíveis: os consensos do *National Institute of Health* (NIH) de 1990, no de Rotterdam (2003) e no do *Androgen Excess Society*, de 2006. A SOP é uma síndrome heterogênea, com diversas formas de apresentação nas quais as três características principais estão quase sempre presentes. Porém, a utilização de uma determinada droga para toda a população de mulheres com SOP pode não ser correta.

Com o objetivo de avaliar qual grupo de mulheres com SOP poderia se beneficiar com o tratamento da metformina, Onalan *et al.*[52] (A), em trabalho prospectivo e placebo-controlado, estudaram 116 mulheres divididas em seis subgrupos, segundo a relação glicose/insulina e índice de massa corpórea: Grupo 1, com 37 mulheres normoinsulinêmicas (relação glicemia/insulinemia igual ou maior que 4,5) e magra (IMC<25); Grupo 2, com 19 mulheres normoinsulinêmicas e com sobrepeso (IMC=25 a 29,9); Grupo 3, com 18 mulheres normoinsulinêmicas e obesas (IMC≥30); Grupo 4, com 29 mulheres hiperinsulinêmicas (relação glicose/insulina menor que 4,5) e magras; Grupo 5, com 17 mulheres hiperinsulinêmicas com sobrepeso, e Grupo 6, com 20 mulheres hiperinsulinêmicas obesas. Pacientes de cada grupo foram randomizadas e receberam metformina 850 mg duas a três vezes ao dia de acordo com o IMC ou o placebo. Foram observadas significativas reduções da relação cintura-quadril no grupo das normoinsulinêmicas com sobrepeso com a utilização da metformina ($p<0,05$). O intervalo entre as menstruações diminuiu no grupo das normoinsulinêmicas obesas sob terapia com metformina ($p<0,05$). A metformina teve efeito significativo em diminuir o escore em mulheres hiperinsulinêmicas magras ($p<0,05$) e diminuiu o SDHEA nas hiperinsulinêmicas magras ($p<0,05$). A metformina teve efeito significativo na taxa de ovulação apenas nas mulheres magras hiperinsulinêmicas ($p<0,05$). Os autores concluíram que os resultados clínicos da terapia com metformina podem ser categorizados com base no IMC e em níveis de insulina basais das mulheres com SOP.

Questão 6. A metformina é melhor que a mudança no estilo de vida?

Estilo de vida é uma expressão moderna que se refere à estratificação da sociedade por meio de aspectos comportamentais, expressos geralmente sob a forma de padrões de consumo: rotina, hábito ou forma de vida adaptada ao dia-a-dia. Sua determinação, entretanto, não foge à regra da formação/diferenciação das culturas: a adaptação ao meio ambiente e aos outros homens. Estilo de vida é a forma como uma pessoa ou um grupo de pessoas vivencia o mundo e, em consequência a isso, se comporta e faz escolhas. A *Lifestyle Medicine* é uma tendência terapêutica de caráter holístico que cresce cada vez mais entre os profissionais de saúde. Para uma corrente da medicina atual, a mudança em curso na atuação dos médicos os coloca como "portadores" socialmente autorizados de mudanças dos estilos de vida considerados não-saudáveis.

Nieuwenhuis-Ruifrok *et al*.[48] (A) realizaram um estudo com mulheres com sobrepeso ou obesidade, não necessariamente com SOP, analisando a perda de peso com uso da metformina em comparação ao placebo ou a programas de modificação do estilo de vida, e demonstraram que a metformina não foi significativamente melhor do que programas de modificação no estilo de vida para a redução do índice de massa corpórea em mulheres com excesso de peso que não necessariamente tivessem SOP.

No trabalho multicêntrico, randomizado, placebo-controlado e duplo-cego de Tang *et al.*[11] (A), em mulheres com SOP, obesas (IMC>30 k/m^2) e que receberam a mesma orientação dietética foram randomizadas: 69 para receber metformina 1.700 mg/dia e 74 para receber placebo. Houve melhora, nos dois grupos, no padrão menstrual (p<0,0001 no grupo da metformina e p<0,001 no grupo placebo) e no peso (média kg) (metformina 2,84 kg; p<0,001 e placebo 1,46 kg; p<0,11). A melhora do padrão menstrual se correlacionou com a diminuição do peso (coeficiente de regressão=0,1999; p=0,047; OR=1,126; IC95%=1,001-1,266). Não houve alterações significativas na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico nos dois grupos. As pacientes que receberam metformina alcançaram significativa redução da relação cintura/quadril e no índice de androgênios livres. Os autores concluíram que a perda de peso por meio da mudança no estilo de vida melhora a frequência menstrual.

Para comparar os resultados clínicos e reprodutivos em mulheres obesas com SOP, Quibian *et al*.[53] (A) estudaram 46 mulheres prospectivamente e as randomizaram em dois grupos: Grupo 1 (n=24), orientadas para dieta balanceada de 1.200-1.400 kcal/dia e Grupo 2 (n=22), medicadas com metformina 850 mg/2xdia. A duração do ensaio foi de seis meses. Os dois grupos tiveram melhora significativa do ciclo menstrual (66,7 e 68,2% *versus* 12,5 e 18,2%) e significativa redução do IMC (média de 27,4 e 27,8 *versus* 32,2 e 31,9), hormônio luteinizante (LH) (7,9±1,7 e 6,9±1,8 *versus* 11,8±2,2 e 11,5±1,8), assim como nas concentrações de androgênios (testosterona, androstenediona e SDHEA). Os resultados finais foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, inclusive padrão menstrual, índices de ovulação e de gestação. Os autores concluíram que melhorando a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia com intervenção dietética ou com metformina há melhora significativa nas características clínicas e na função reprodutiva das mulheres obesas com SOP.

Curi[15] (B), em trabalho randomizado no qual comparou mulheres com SOP que fizeram uso da metformina 1.800 mg/dia a mulheres que fizeram a associação de dieta e exercícios físicos e não observou diferenças nos diversos parâmetros clínicos e laboratoriais estudados, concluindo que a associação dieta/exercícios físicos é tão eficaz quanto a metformina no tratamento da SOP.

Considerações Finais

A metformina tem sido cada vez mais utilizada e parece ter efeito benéfico em mulheres com resistência à insulina comprovada.

Nas manifestações androgênicas em mulheres que não desejam engravidar, essa substância parece não substituir o anticoncepcional oral ou o antiandrogênio. Além disso, parece ter efeito favorável na indução da ovulação em mulheres clomifeno-resistentes.

O emprego da metformina na gravidez ainda é bastante controverso. Ainda é muito cedo para afirmar que a metformina pode controlar o diabetes, a doença cardiovascular e o câncer de endométrio, visto que a utilização foi iniciada em 1994.

Leituras suplementares

1. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Arie WMY. Síndrome dos ovários policísticos. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia Endócrina – manual de normas. São Paulo: Roca Ltda; 2004. p. 215-31.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsered PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.
3. Motta ELA. Comportamento dos níveis séricos da insulina e de androgênios em pacientes com síndrome dos ovários policísticos, hiperandrogenismo e acantose nigricans. Tese Escola Paulista de Medicina (UFSP), São Paulo, 1993.
4. Legro RS, 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. 1998;83(8):2694-8.
5. Arie WMY, Melo NR, Fonseca AM, Arie MHA, Bagnoli VR, Pinotti JA. Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina. Rev Ginecol Obstet 2000;11(1):2-14.
6. Dunaif A. Drug ibsight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome- a reappraisal. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(5):272-83.
7. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;327(7421):951-3.

8. Velasquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while faciliting normal menses and pregnancy. Metabolism. 1994;43:647-54.
9. Sabino SM, Melo MAB, Sampaio M, Gever S. Avaliação do uso de metformina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP): estudo duplo cego randomizado. Reprod Clim. 2001;16:191-7.
10. Barba M, Schünemman HJ, Sperati F, Akl EA, Musicco F, GuyattG, *et al*. The effects of metformin on endogenous androgens and sex-hormone binding globulin in women: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(5):661-70.
11. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled, double-blind, multicentre study. Hum Reprod. 2006;21(1):80-9.
12. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo controlled trial of metformin for adolescents girls with polycystic ovary sybdrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(3):241-6.
13. Maciel GA, Soares Jr JM, Motta EL, Haidar MA, Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. Fertil Steril. 2004;81(2):355-60.
14. Lord T, Thomas R, Fox B, Acharva U, Wilkin T. The effect of metformin on fat distribution and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. BJOG. 2006;113(7):817-24.
15. Curi DDG. Comparação entre o tratamento com metformina e orientação dietética associada a exercícios físicos em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências. São Paulo, 2007.
16. Trolle B, Elybjerg A, Kesmodel U, Lauszos FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. Hum Reprod. 2007;22(11):2967-73.
17. Marcondes JA, Yamashita SA, Maciel GA, Baracat EC, Halpern A. Metformin in normal-weight hirsute women with polycystic ovary syndrome with normal insulin sensitivity. Ginecol Endocrinol. 2007;23(5):273-8.
18. Jing Z, Liang-Zhi X, Tai-Xiang W, Ying T, Yu-Jian J. The effects of Diane-35 and metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. Gynecol Endocrinol. 2008;24(10):590-600.
19. Loque-Ramirez M, Alvarez-Blanco F, Botella-Carretero JI, Martinez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2453-61.
20. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, *et al*. Clinical review: insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1135-42.
21. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, *et al*. Clinical review: antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1153-60.
22. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the comined oral contraceptive pill for hirsutism, and acne and risk of diabetes cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007;24(1):CD005552.
23. Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, *et al*. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. Eur J Endocrinol. 2007;157(5):669-76.
24. Ylmaz M, Karakoc A, Törüner FB, Cakir N, Tiras B, AYvaz G, *et al*. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2005;21(3):154-60.
25. Palomba S, Pasquali R, Orio Jr F, Nestler JE. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(2):311-21.
26. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13(6):527-37.
27. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahin A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2009;91(2):514-21.
28. Cataldo NA, Barnhart HX, Legro RS, Myers ER, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Gosman G, Nestler JE, Giudice LC; Reproductive Medicine Network. Extended-release metformin does not reduce the clomiphene citrate dose required to induce ovulation in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(8):3124-7.
29. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356(6):551-66.
30. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20(2):281-92.
31. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2006;12(6):673-83.
32. Hellmuth E, Damm P, Malsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. Diabet Med. 2000;17(7):507-11.
33. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? Ann Pharmacother. 2007;41(7):1175-80.
34. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? J Obstet Gynecol Res. 2008;34(5):832-7.
35. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Diabet Med. 2004;21(8):829-36.
36. Jakubowicz DJ, Luomo MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):524-9.
37. Glueck CJ, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. An observational study of reduction of insulin resistance and prevention of development of type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin and diet. Metabolism. 2008;57(7):954-60.
38. Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. Fertil Steril. 2006;85(4):1002-9.
39. Rowan JA, MiG Trial investigators. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the metformin in gestational diabetes [MiG] trial). Diabetes Care. 2007;30(Suppl 2):S214- 9.
40. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis RC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. Fertil Steril. 2009;92(2):667-77.
41. Fougner KJ, Vanky E, Carlsen SM. Metformin had no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(8):771-6.
42. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. Obstet Gynecol. 2009;113(1):193-205.
43. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(2):344-7.
44. Salvesen KA, Vanky E, Carlsen SM. Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome--is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29(4):433-7.
45. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil Steril. 2006;86(3):658-63.
46. Erhardt J,Moller R, Puig JG. Comprehensive cardiovascular risk management--what does it mean in practice? Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):587-603.
47. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, *et al*. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. Ann Fam Méd. 2005;3(5):457-61.
48. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2009;15(1):57-68.
49. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care. 1999;22(1):141-6.
50. Carlsen SM, Salvassen KA, Vanky E, Fougner KJ. Polycystic ovarian syndrome and diabetes. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(19):2618-21.
51. Wu J, Zhu Y, Jiang Y, Cao Y. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2008;24(7):392-8.
52. Onalan G, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Onalan P, Pabuçcu R. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;123(2):204-11.
53. Qubian HS, Yannkoula EK, Al-Qudah MA, El-Uri FI. Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. A prospective comparative study. Saud Med J. 2007;28(11):1694-9.