

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO-INFANTIL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA

FÁBIO EUGÊNIO MAGALHÃES RODRIGUES

**ENSAIO CLÍNICO SOBRE A EFETIVIDADE DA
METFORMINA EM BAIXAS DOSES NA SÍNDROME DOS
OVÁRIOS MICROPOLICÍSTICOS**

FORTALEZA - CEARÁ

2007

R613e

Rodrigues, Fábio Eugênio Magalhães

Estudo da efetividade da metformina em baixas doses na Síndrome dos Ovários Micropolicísticos./ Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues; orientador: Francisco das Chagas Medeiros . – Fortaleza, 2007.

86 f. – il.

Dissertação. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, 2007

1.Ovário micropolicístico. 2. Resistência Insulínica. 3. Metformina.

I. Medeiros, Francisco das Chagas (orient.) II. Título.

CDD: 618.11

FÁBIO EUGÊNIO MAGALHÃES RODRIGUES

**ENSAIO CLÍNICO SOBRE A EFETIVIDADE DA
METFORMINA EM BAIXAS DOSES NA SÍNDROME
DOS OVÁRIOS MICROPOLICÍSTICOS**

Dissertação apresentada à
coordenação do Curso de Pós-
Graduação em Tocoginecologia do
Departamento de Saúde Materno-
Infantil da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará como
exigência parcial para obtenção do
título de Mestre em Tocoginecologia.
Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Angelina da Silva Medeiros
Examinadora
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Prof. Dr. Francisco Manuelito Lima de Almeida
Examinador
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros
Orientador
Universidade Federal do Ceará - UFC

“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais retornará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

À minha esposa Cristiane e meu filhinho Davi, pelo amor puro e incondicional, pela compreensão dos momentos de ausência devido a minha escolha profissional, pelo porto seguro do meu corpo e do meu espírito nos momentos de nossa convivência.

Aos meus pais, Filadelfo e Violeta, pelo exemplo de vida, honestidade, trabalho e dedicação, pelo esforço e apoio contínuos na formação moral e profissional de seus filhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros, pela sua admirável e indelével capacidade de fazer ciência, e pela generosidade de compartilhar seus conhecimentos com tantas gerações de graduandos, pós-graduandos e colegas de profissão.

Ao Prof. Dr. Francisco Manuelito Lima de Almeida, pela sua dedicação ao serviço de tocoginecologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, e incentivo em minha caminhada na pós-graduação.

À Profa. Dra. Maria Angelina da Silva Medeiros, componente da banca examinadora desta dissertação, pelo constante apoio operacional no desenvolvimento deste estudo.

À Profa. Dra. Zenilda Vieira Bruno, atual diretora da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo esforço na busca de excelência em nosso serviço-escola.

Ao Prof. Dr. Eugênio Pacelli Barreto Teles, coordenador da pós-graduação em tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela luta e dedicação constantes em manter organizado e ativo o nosso curso de pós-graduação.

Aos médicos e residentes do ambulatório de Reprodução Humana da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, pela ajuda constante no recrutamento e acompanhamento das pacientes deste estudo.

Às estudantes de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Cristiane e Fernanda, pelo auxílio inestimável nas mensurações das variáveis do nosso estudo.

Às atendentes do ambulatório de Reprodução Humana, e da enfermaria, da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, principalmente Cilene, Jacinta e Socorro, pela paciência, boa-vontade e ajuda incondicional na realização deste trabalho.

Às secretárias do curso de pós-Graduação em Tocoginecologia do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará,

Iranilde, Gracilene e Mônica, pela dedicação constante e paciência com os alunos do mestrado.

Aos colegas de turma do curso de Mestrado em Tocoginecologia da Universidade federal do Ceará, pela amizade, e pela contagiante vontade de constante crescimento profissional e atualização.

A todas as pacientes que na esperança de tratamento para suas dores e males, e na generosidade de suas atitudes e boa-vontade, contribuíram espontaneamente para realização desta pesquisa, ajudando a ciência a prosseguir sua caminhada.

A DEUS, pelos constantes milagres que ELE opera diariamente em nossas vidas.

RESUMO

Objetivo: A resistência insulínica com hiperinsulinemia compensatória exerce importante papel fisiopatológico na Síndrome dos Ovários Micropolicísticos (SOMP). Neste sentido o uso de substâncias sensibilizantes à insulina, dentre as quais a melhor estudada é a metformina, tem sido proposto como terapia inicial na patologia. Nosso estudo se propõe a avaliar a efetividade da metformina na dose de 1.000 mg ao dia por 90 dias, nos parâmetros antropométricos, metabólicos, da morfologia ultrassonográfica ovariana, e dos efeitos colaterais, em pacientes portadoras de SOMP. **Pacientes e Método:** Ensaio clínico prospectivo, randomizado por tabela de números aleatórios, duplo-cego e controlado por placebo, com 21 pacientes com SOMP, sendo 13 alocadas no grupo experimental (metformina), e oito alocadas no grupo controle (placebo). Foram analisados e comparados as médias e desvio-padrões dos parâmetros dentro de cada grupo, e entre os grupos, no recrutamento do estudo e após 90 dias de tratamento. **Resultados:** As médias das medidas basais das variáveis estudadas foram semelhantes entre os grupos garantindo sua comparabilidade. As pacientes tratadas com metformina obtiveram redução significativa de sua circunferência da cintura e glicemia de jejum. Todos os outros parâmetros analisados não mostraram diferença significativa entre os grupos. Efeitos colaterais foram relatados por 92,31% e 71,43% das pacientes dos grupos experimental e controle, respectivamente. Apenas três (23,07%) pacientes do grupo experimental e nenhuma do grupo controle reportaram efeitos colaterais graves que requereram ajustes da medicação. Não houve abandono da terapia ou perda de seguimento. **Conclusão:** o uso da metformina na dose de 1.000 mg por 90 dias reduziu significativamente a circunferência da cintura e a glicemia de jejum em pacientes com SOMP, com boa tolerabilidade geral e mínima incidência de efeitos colaterais relevantes. Talvez a melhora de parâmetros mais diretamente relacionados à resistência insulínica como a relação cintura/quadril requeira doses mais altas e/ou maior tempo de administração. **Palavras Chaves:** Síndrome dos ovários micropolicísticos. Metformina. Resistência insulínica. Antropometria.

ABSTRACT

Objectives: Insulin resistance that leads to hyperinsulinaemia plays major pathogenic role in Polycystic Ovary Syndrome. This way, the use of insulin-sensitizing agents, like metformin that has been the most extensively studied drug, is suggested as the initial therapy for the disease. Our aim was to evaluate the effectiveness of metformin 1,000 mg a day for 90 days in anthropometric and metabolic measurements, ovarian ultrasonographic morphology, and side effects, on patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). **Patients and Method:** A randomized, by means of random numbers table, double-blind, placebo-controlled trial, including 21 PCOS patients. Thirteen patients were allocated at the treatment (metformin) group, and eight at the placebo group. The mean and standard-deviation of the measures were taken and analyzed into each group and between the groups on recruitment of the trial and after 90 days. **Results:** The mean values of the studied baseline characteristics were similar between the groups. The metformin group had significant reductions on waist circumference and fasting glucose. There were no significant differences in any other of the measurements. Side effects were referred by 92.31% and 71.43% of the treatment and placebo groups, respectively. Only three (23.07%) patients of treatment group and none of placebo group referred major side effects that request drug dose adjust. There were no drop-outs or lost of follow up. **Conclusions:** metformin at doses of 1,000 mg a day for 90 days was effective at waist circumference and fasting glucose reduction on PCOS patients, with good acceptance and mild side effects. Improvement of characteristics more related to insulin resistance, like the waist/hip ratio, probably need higher doses or longer course of use.

Keywords: Polycystic ovary syndrome. Metformin. Insulin resistance. Anthropometry.

LISTA DE ABREVIATURAS

SOMP – Síndrome dos Ovários Micropolicísticos

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas

FSH – Hormônio folículo-estimulante

LH – Hormônio luteinizante

PRL – Prolactina

TSH – Hormônio tireotrófico

T – Testosterona

A – Androstenediona

IMC – Índice de massa corporal

PCT – Prega cutânea tricipital

PCS – Prega cutânea subescapular

PCI – Prega cutânea ilíaca

CB – Circunferência do braço

CC – Circunferência da cintura

C/Q – Razão da circunferência da cintura/circunferência do quadril

AMB – Área muscular do braço

AGB – Área de gordura do braço

GLICJ – Glicemia de jejum

GLIC2h – Glicemia 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose oral

COL – Colesterol total

TGR – Triglicerídeos

VOL – Volume do ovário (média dos dois ovários)

FOL<10 – nº de folículos menores de 10mm (média dos dois ovários)

EPM – Erro padrão da média

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Plicômetro.....	29
FIGURA 2.	Medição da prega cutânea tricipital (TCP).....	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DAS PACIENTES ESTUDADAS (N = 21).....	37
TABELA 2.	CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. DADOS ANTROPOMÉTRICOS.....	38
TABELA 3.	CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. DADOS HORMONAI SÉRICOS.....	39
TABELA 4.	CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. DADOS METABÓLICOS.....	40
TABELA 5.	CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. MORFOLOGIA ULTRASSONOGRÁFICA OVARIANA.....	40
TABELA 6.	EFEITO DO TRATAMENTO NOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS. GRUPO PLACEBO (N=8).....	41
TABELA 7.	EFEITO DO TRATAMENTO NOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS. GRUPO EXPERIMENTAL (N=13).....	42
TABELA 8.	COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DE FREQUÊNCIA DA RAZÃO C/Q MENOR OU IGUAL A 0,85 NOS MOMENTOS 0 E 90 DIAS, ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL.....	43
TABELA 9.	EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS HORMONAI S. GRUPO CONTROLE.....	43
TABELA 10.	EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS HORMONAI S. GRUPO EXPERIMENTAL.....	44
TABELA 11.	EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS METABÓLICOS. GRUPO CONTROLE.....	45
TABELA 12.	EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS METABÓLICOS. GRUPO EXPERIMENTAL.....	45
TABELA 13.	EFEITO DO TRATAMENTO NA MORFOLOGIA OVARIANA. GRUPO CONTROLE.....	46
TABELA 14.	EFEITO DO TRATAMENTO NA MORFOLOGIA OVARIANA. GRUPO EXPERIMENTAL.....	46
TABELA 15.	EFEITOS COLATERAI S DO TRATAMENTO. PREVALÊNCIA NOS	

	GRUPOS.....	47
TABELA 16.	EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO. PREVALÊNCIA NOS	
	GRUPOS POR INTENSIDADE DOS SINTOMAS.....	48

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Lista de abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
1. INTRODUÇÃO E ANÁLISE DA LITERATURA	8
2. OBJETIVOS	22
3. PACIENTES E MÉTODO	23
4. RESULTADOS	37
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
REFERÊNCIAS NORMATIVAS	79
APÊNDICES	80
ANEXO	86

1 INTRODUÇÃO E ANÁLISE DE LITERATURA

A síndrome dos ovários micropolicísticos (SOMP) é a causa mais comum de infertilidade anovulatória hiperandrogênica (NORMAN ET AL., 2001; NESTLER ET AL, 2002), sendo sua prevalência em mulheres em idade reprodutiva estimada entre 5 a 10% (POLSON ET AL., 1988; FRANKS, 1995).

As pacientes acometidas desta patologia desenvolvem uma vasta gama de alterações endócrinas e metabólicas que clinicamente se expressam por infertilidade; irregularidade menstrual como amenorréia e espaniomenorréia; sinais de hiperandrogenismo como hirsutismo e acne; alterações nas curvas de resistência à insulina e tolerância à glicose; aumento do volume e aspecto micropolicístico ovariano e, a longo prazo, risco aumentado para doenças como adenocarcinoma endometrial, diabetes mellitus e patologias cardiovasculares (ADAMS, POLSON & FRANKS, 1986; FRANKS, 1995; PUGÉAT & DUCLUZEAU, 1999; SILLS, PERLOE & PALERMO, 2000).

Apesar de conhecida desde as clássicas descrições de STEIN E LEVENTHAL (1935), e, desde então, exaustivamente estudada, a síndrome ainda desperta controvérsias entre os ginecologistas acerca de sua real etiologia e fisiopatologia (DUBOURDIEU & CHARBONNEL, 1993). Atualmente, sabe-se que os mecanismos endócrinos, parácrinos e autócrinos, ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovário-adrenal, que regulam o ciclo hormonal da mulher, principalmente a ovulação e síntese dos hormônios esteróides, estão alterados em menor ou maior grau pela doença (ADAMS, POLSON & FRANKS, 1986). Devido à miríade de alterações endócrino-metabólicas, caracterizando uma síndrome, há diferentes manifestações clínicas, com pacientes apresentando apenas algumas das alterações descritas, ou quase todas elas. Isto dificulta tanto a definição dos critérios diagnósticos, como a comparação dos diferentes métodos de tratamento (BALEN, 1995; YEN, 1996).

No entanto, uma característica comum e universalmente aceita da SOMP é a anovulação crônica hiperandrogênica (NESTLER ET AL., 2002). Devido a alterações no padrão pulsátil de secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e conseqüentemente dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), há um recrutamento folicular desordenado, sem que haja seleção e dominância, inexistindo assim o fenômeno ovulatório (GANDAR, SPIZZO & COLLIN, 1999). Contribuição substancial para o recrutamento inadequado folicular se deve ao excesso de androgênios ovarianos e periféricos detectados em pacientes com SOMP. Este hiperandrogenismo decorre de múltiplos fatores como o maior estímulo das células tecais ovarianas pelo hormônio luteotrófico (LH) e pela insulina, levando à maior síntese de Testosterona (T) e Androstenediona (A). Em metade das pacientes há também aumento da síntese de androgênios adrenais (YEN, 1996; FRANKS & HAMILTON-FAIRLEY, 1996). Portanto, a infertilidade anovulatória é muito comum nestas pacientes, e, devido à alta prevalência da SOMP, consiste em um dos principais motivos de procura dos serviços de Reprodução Humana.

Durante as duas últimas décadas, talvez o maior avanço na compreensão da fisiopatologia da SOMP tenha sido a descoberta da resistência insulínica com hiperinsulinemia, que acomete tanto as pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado quanto aquelas com IMC normal (BURGHEN, GIVENS & KITABCHI, 1980; BARBIERI & RYAN, 1983; BARBIERI, SMITH & RYAN, 1988; DUNAIF ET AL., 1989). Vários estudos, desde então, têm demonstrado papel importante da hiperinsulinemia no desencadeamento da síndrome endócrino-metabólica da SOMP (DUNAIF & HOFFMAN, 1988; PORETSKY, 1991; O' MEARA ET AL., 1993; PUGEAT & DUCLUZEAU, 1999).

A hiperinsulinemia induz aumento da síntese de androgênios ovarianos ao nível das células tecais, reduz a síntese hepática da globulina ligadora dos esteróides sexuais, e ainda potencializa a produção de androgênios supra-renais (BARBIERI, SMITH & RYAN, 1988; NAHUM, THONG & HILLIER, 1995; WILLIS ET AL., 1998). Deste novo conhecimento fisiopatológico, uma recente abordagem terapêutica tem surgido, através do uso de drogas que reduzem a hiperinsulinemia em pacientes com SOMP, e assim agiriam em um ponto chave da patologia levando a melhora endócrino-metabólica das pacientes (BAILEY & TURNER, 1996; SILLS, PERLOE & PALERMO, 2000; NORMAN ET AL., 2001).

A hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo presentes em pacientes com SOMP levam ainda a alterações de distribuição de gordura corporal naquelas mulheres (EVANS, BARTH & BURKE, 1988). Normalmente a gordura corporal está localizada principalmente na parte superior do corpo (abdômen, ombros e pescoço) nos homens, caracterizando a distribuição de gordura andróide, e está preferencialmente localizada na parte inferior do corpo (nádegas, quadris e coxas) nas mulheres, caracterizando a distribuição de gordura ginecóide. No entanto, em mulheres com excesso de andrógenos e insulina, como as portadoras de SOMP, ocorre uma inversão da distribuição de gordura. Sendo assim, estas pacientes terão um padrão andróide, com concentração de depósitos gordurosos no abdome e cintura (LEFEBVRE ET AL., 1997; RUDERMAN ET AL., 1998). Este padrão pode ser observado através de medidas antropométricas, notadamente a relação cintura/quadril (C/Q), e o padrão andróide, caracterizado por C/Q maior que 0,85, está relacionado com aumento do risco para distúrbios metabólicos, como o diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e doenças cardiovasculares (WALTON ET AL., 1992; KISSEBAH & KRAKOVER, 1994).

Até recentemente, o tratamento clássico da SOMP foi dirigido à correção dos problemas ovulatórios e distúrbios menstruais da síndrome, ao lado da melhora estética das manifestações de hiperandrogenismo, sem preocupação com a fisiopatologia de base da doença (YEN, 1996).

O primeiro tratamento historicamente proposto para a SOMP, e descoberto por acaso por STEIN na tentativa de obter material para avaliação histopatológica dos ovários policísticos, foi a ressecção de grandes porções do parênquima ovariano. Notou-se que havia em grande número de pacientes submetidas a esta cirurgia – ressecção em cunha do ovário - um retorno aos ciclos ovulatórios, com melhora da fertilidade, e normalização parcial das alterações endócrinas (DAHLGREN ET AL., 1992). No entanto, a radicalidade do procedimento laparotômico e as aderências pós-operatórias decorrentes da técnica limitaram seu uso em larga escala (DONESKY & ADASHI, 1996). Efeitos semelhantes em relação às melhoras endócrinas e clínicas da ressecção em cunha foram obtidas através da cauterização laparoscópica dos ovários micropolicísticos (GJONNAES, 1998), com diminuição da morbidade e aderências pós-operatórias, mas com a desvantagem mantida de requerer intervenção cirúrgica em uma patologia de manejo eminentemente clínico (FARQUHAR ET AL, 2004).

A partir de 1961, GREENBLATT ET AL. iniciaram os estudos clínicos com uma droga anti-estrogênica que veio revolucionar o tratamento da anovulação na SOMP: o Citrato de Clomifeno. Esta droga mostrou-se desde os primeiros trabalhos como muito eficaz na indução da ovulação em pacientes normoestrogênicas (como as pacientes com SOMP), com baixos índices de efeitos colaterais e complicações (GREENBLATT, 1961). Até 80% das pacientes bem selecionadas ovulam com o uso do Clomifeno, e até 50% engravidam, na ausência de outros fatores de infertilidade. Estes resultados contundentes fazem com que, até hoje, o clomifeno seja a droga de escolha inicial para indução ovulatória nas pacientes com SOMP (ADASHI, 1996).

Entretanto, percebeu-se no tratamento com o clomifeno que cerca de 15 a 20% das pacientes não respondiam às doses usuais utilizadas, e tais pacientes foram catalogadas como resistentes à droga (FRANKS & HAMILTON-FAIRLEY, 1996). Não há como prever clinicamente quais pacientes serão resistentes à terapia com clomifeno, apesar de que isto ocorre mais comumente em pacientes com obesidade associada (Índice de Massa Corporal – IMC - maior ou igual a 27), e maior resistência insulínica. A conduta clínica nestes casos é variável, passando por aumento nas doses e dias de utilização da medicação, uso de medicações adjuvantes como o corticóide e a gonadotrofina coriônica humana (hCG), ou indução com drogas mais específicas como as gonadotrofinas menopausais entre outras (LOBO ET AL., 1982; MURAKAWA ET AL., 1999). Os corticosteróides parecem ter efeito benéfico apenas modesto, e as pacientes que se beneficiarão não podem ser selecionadas, quase sempre, por critérios clínicos ou laboratoriais (MORAN & AZZIZ, 2001). A utilização de gonadotrofinas – gonadotrofina menopausal humana, hormônio folículo-estimulante (FSH) purificado ou FSH recombinante, apesar de eficaz na indução ovulatória em até 80% dos casos, requer uma monitorização cuidadosa e dispendiosa, que é dispensável no caso do uso do clomifeno, além de trazer maiores riscos de hiperestímulo ovariano e gravidez múltipla (FRANKS & HAMILTON-FAIRLEY, 1996; ADASHI, 1996; SINGH & CHANDLER, 2004).

Apesar da eficácia de várias modalidades terapêuticas, e mesmo se conseguindo a indução ovulatória, o mecanismo básico da SOMP permanecia inatacado, com a paciente apresentando hiperandrogenismo, resistência à insulina, hiperinsulinemia e alterações de tolerância à glicose, estando sujeita a médio e longo prazo, às complicações metabólicas da síndrome (DUNAIF, 1997; NORMAN ET AL., 2001). Como as alterações no metabolismo da insulina parecem estar intrinsecamente ligadas à fisiopatologia da SOMP, propôs-se um tratamento do fator subjacente – a alteração de resistência à insulina – como terapia para a SOMP (PUGEAT & DUCLUZEAU, 1999; BLOOMGARDEN, FUTTERWEIT & PORETSKY, 2001; NESTLER,

2002). Uma nova classe de compostos antidiabéticos, os agentes sensibilizantes à insulina, que permitem melhora na ação da insulina levando a redução da hiperinsulinemia, têm sido estudados como tratamento da SOMP, notadamente a Metformina, uma droga anti-hiperglicemiante da classe das biguanidas (BAILEY & TURNER, 1996). Clinicamente, estes agentes podem resultar em diminuição dos sinais de hiperandrogenismo, melhora na curva de tolerância à glicose, regulação dos ciclos menstruais, perda de peso e melhora na fertilidade (SEALE, ROBINSON & NEAL, 2000; MORIN-PAPUNEN ET AL., 2000; BLOOMGARDEN, FUTTERWEIT & PORETSKY, 2001; NORMAN ET AL., 2001; ARUNA ET AL., 2004; BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004; LORD ET AL., 2006)

HIPERINSULINEMIA E HIPERANDROGENISMO

A associação entre distúrbios do metabolismo dos carboidratos o hiperandrogenismo foi descrito pela primeira vez por ACHARD & THIERS em 1921, na síndrome relatada como “*o diabetes das mulheres com barba*” (DUNAIF, 1997). Várias síndromes com associação entre hiperandrogenismo e resistência insulínica passaram então a ser identificadas e estudadas (BARNES ET AL, 1974; KAHN ET AL., 1976; DUNAIF, 1992).

Em 1980, BURGHEN correlacionou os achados conjuntos de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo com a SOMP. Desde então, intensa investigação tem sido realizada sobre a relação do metabolismo da insulina com a função gonadal (DUNAIF & HOFFMAN, 1988; PORETSKY, 1991).

A resistência insulínica é definida como a redução da capacidade da insulina de estimular a captação de glicose em tecidos alvos, ou ainda resposta glicêmica diminuída a uma certa quantidade de insulina. A hiperinsulinemia crônica é uma resposta compensatória a esta resistência nos tecidos alvos (BEM-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004).

Esta resistência periférica à insulina em pacientes com SOMP atinge tanto pacientes obesas ou com sobrepeso (IMC maior que 30 kg/m² e IMC maior que 25 e menor que 30 kg/m², respectivamente), como pacientes com IMC normal (menor que 25 kg/m²), sendo que nas mulheres obesas a resistência insulínica está acentuada pelo aumento de gordura corporal, principalmente no caso de aumento de deposição central de gordura (andróide) determinada pelo aumento da relação circunferência da cintura/circunferência do quadril [C/Q maior que 0,85] (KISSEBAH & PEIRIS, 1989; LEFEBVRE ET AL., 1997; DUNAIF, 1997; LORD & WILKIN, 2002). O padrão de deposição central de gordura revela aumento da distribuição visceral ou intra-abdominal, e tem relação direta com aumento da resistência insulínica devido à liberação de ácidos graxos livres na circulação, que vão competir com a glicose como substrato para as células, além de diminuir a produção hepática de glicogênio e reduzir a extração hepática de insulina (RUDERMAN ET AL., 1998; LORD ET AL., 2006).

A resistência insulínica nas pacientes com SOMP parece estar ligada a defeitos pós-ativação da proteína quinase do receptor de insulina nos tecidos alvos, principalmente pela redução da autofosforilação da tirosina no receptor, e aumento da fosforilação da serina, o que levaria a diminuição da ativação do substrato intracelular do receptor de insulina que vai efetuar a ação metabólica da substância nos tecidos (DUNAIF ET AL., 1995; ZHANG ET AL., 1995; DUNAIF, 1997; BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004). Este aumento da fosforilação da serina ocorre também ao nível do ovário e supra-renal, estando relacionada à ativação aumentada do complexo enzimático citocromo P450, levando a aumento na produção de andrógenos. Desta maneira, o mesmo mecanismo molecular agindo nos tecidos alvos da insulina, nos ovários e na supra-renal explicaria a resistência insulínica e a hiperandrogenemia (DUNAIF, 1997; EHRMANN, ROSENFELD & BARNES, 1992). A hiperinsulinemia secundária à resistência insulínica ainda causaria hiperandrogenemia através do estímulo à produção de LH hipofisário (NAHUM, THONG & HILLIER, 1995; DUNAIF, 1997), estímulo à produção ovariana

de andrógenos via receptor próprio ou via receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), além da redução da produção hepática da proteína ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), e da proteína ligadora do IGF-1 (IGFBP-1) (WILLIS ET AL., 1998; LANHAM, LEBOVIC & DOMINO, 2006). A hiperinsulinemia responde ainda pela alteração no perfil lipídico em pacientes com SOMP, através do aumento dos triglicerídeos e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), sabidamente aterogênicos, e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) que é protetora para placas ateroscleróticas (WILD ET AL., 2000; ONG, THEODORU & LEDGER, 2006).

Estas importantes alterações metabólicas tornam as pacientes com SOMP, notadamente as obesas, como grupo de risco para desenvolvimento de Diabetes melitus e doenças cardiovasculares (DUNAIF, 1997; CONWAY ET AL., 1992; EHRMANN ET AL., 1999). A taxa de conversão de intolerância a glicose para Diabetes tipo 2 está aumentado de 5 a 10 vezes em pacientes com SOMP (TUOMILEHTO, LIDSTROM & ERIKSSON, 2001; NESTLER, 2002).

Do ponto de vista reprodutivo a anovulação é o dado que mais chama a atenção neste grupo. As pacientes com resistência insulínica têm maior probabilidade de serem resistentes à indução de ovulação, seja com clomifeno ou gonadotrofinas, e no caso de resposta estão no grupo de risco para hiperestímulo ovariano (LOBO ET AL., 1982; DALE ET AL., 1998; MURAKAWA ET AL., 1999). Na gravidez têm risco aumentado para abortamento de primeiro trimestre (JAKUBOWICZ ET AL., 2001; BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004), e diabetes gestacional (ANTTILA ET AL., 1998; KOUSTA ET AL., 2000).

NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA SOMP – O USO DE DROGAS HIPOINSULINEMIANTES

O tratamento clássico da infertilidade por SOMP com drogas indutoras de ovulação, notadamente o Citrato de Clomifeno, possibilita ovulação e gravidez em um número razoável destas pacientes, 80% e 50%, respectivamente (SILLS, PERLOE & PALERMO, 2000). No entanto, permanece inatacada a fisiopatologia de base da doença: o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia com resistência à insulina (PUGEAT & DUCLUZEAU, 1999). A principal vantagem teórica no tratamento da SOMP com drogas hipoinsulinemiantes seria a ação em um dos pilares fisiopatológicos da síndrome. Como a hiperinsulinemia contribui sobremaneira para o hiperandrogenismo, a correção daquela levaria a uma melhora ou normalização dos níveis de androgênios. Desta maneira poderia haver uma retomada dos ciclos ovulatórios, correção das anormalidades do ciclo menstrual e melhora da fertilidade (SILLS, PERLOE & PALERMO, 2000; MOGHETTI, CASTELLO & NEGRI, 2000). Além disso, diferentemente do uso isolado do clomifeno, as drogas hipoinsulinemiantes contribuem ainda para a normalização do perfil metabólico das pacientes, através da melhora da utilização e redução na intolerância à glicose, por aumento na sensibilidade à insulina, ajuda na diminuição do peso corporal em obesas, e melhoras no perfil lipídico (PUGEAT & DUCLUZEAU, 1999; NORMAN ET AL., 2001; NESTLER ET AL. 2002). Com o uso destas drogas se espera uma melhora de parâmetros clínicos (regularidade menstrual, ovulação e gravidez), endócrinos e metabólicos (redução de insulina e testosterona, redução de LH, melhora do perfil lipídico), ovarianos (normalização do aspecto ecográfico) e de distribuição de gordura corporal (diminuição do IMC e reversão do padrão de deposição central-abdominal de gordura) (GLUECK ET AL, 1999; MOGHETTI, CASTELLO & NEGRI, 2000; VANDERMOLEN ET AL., 2001; BAISAL & BATUKAN, 2001). Estas mudanças metabólicas podem repercutir em longo prazo, apesar de necessários estudos de mais longo seguimento para comprovar a

hipótese, e desta maneira reduzir riscos em pacientes com SOMP para quadros futuros de Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares (WILD ET AL., 2000; KNOWLER ET AL., 2002). Recentemente, ainda, o uso destas drogas em gravidez inicial de pacientes com SOMP mostrou reduzir em 2 a 3 vezes o risco de abortamento de primeiro trimestre (GLUECK ET AL., 2001; JAKUBOWICZ ET AL., 2002), e o risco de Diabetes Gestacional (GLUECK ET AL., 2002).

Dentre as drogas hipoinsulinemiantes comercialmente disponíveis, a mais estudada para uso na SOMP é a Metformina. Trata-se de uma droga da classe das biguanidas, cuja ação no organismo é aumentar a sensibilidade à insulina, e desta maneira aumentar a utilização de glicose pelos tecidos, levando à redução das necessidades endógenas de insulina e redução da hiperinsulinemia (LUORNO & NESTLER, 2001) A droga age através de múltiplos caminhos metabólicos, diminuindo a absorção intestinal e a liberação hepática de glicose, reduzindo a liberação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo, e aumentando a captação de glicose e a afinidade pelo receptor insulínico das células de gordura e células musculares (MATTHAEI, HAMANN & KLEIN, 1991). A metformina tem sido usado há quatro décadas para tratamento de Diabetes Mellitus tipo II, e tem seu perfil de tolerabilidade e segurança bem estabelecidos. Como seu mecanismo de ação não aumenta a secreção insulínica, seu uso não causa hipoglicemia (WOLLEN & BAILEY, 1988). Quanto ao uso em pacientes em idade fértil, é classificada como droga Categoria B, sem relatos, portanto de teratogenicidade com experimentos em animais, e em relatos isolados em humanos (GLUECK ET AL., 2001; NESTLER ET AL., 2002; JAKUBOWICZ ET AL., 2002).

Outras drogas utilizadas para redução da hiperinsulinemia são as tiazolidinedionas: Troglitazona, Rosiglitazona e Pioglitazona. Apesar de estudos mostrarem eficácia da troglitazona no tratamento da SOMP, esta droga foi retirada do mercado devido a problemas de hepatotoxicidade. Não

há estudos consistentes ainda sobre a eficácia da rosiglitazona e pioglitazona em SOMP, e estas drogas são consideradas drogas classe C, pois causaram retardo da maturação fetal em modelos animais (IUORNO & NESTLER, 2001; NESTLER ET AL., 2002).

USO CLÍNICO DA METFORMINA

Vários estudos científicos têm avaliado o uso da metformina no tratamento de pacientes com SOMP, seja como droga única ou em associação com indutores de ovulação. No momento a medicação tem sido utilizada, com segurança e eficácia, nos casos de pacientes com SOMP resistentes à terapia inicial com clomifeno (VANDERMOLEN ET AL., 2001; NESTLER ET AL., 2002). A falta de resposta ovulatória à dosagem padrão do CC (100 a 150 mg/dia por cinco dias) revela os quadros de resistência. Nestes casos a utilização isolada da Metformina pode levar a ovulação espontânea, ou mesmo o uso associado das duas drogas aumenta a taxa de ovulação e gravidez em pacientes previamente resistentes (MOGHETTI, CASTELLO & NEGRI, 2000; IUORNO & NESTLER, 2001; LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003).

É interessante notar que a resposta de melhora clínica com Metformina em pacientes com SOMP ocorre independente do IMC. A idéia que, a priori, apenas as pacientes obesas se beneficiariam foi refutada pelas evidências de que mesmo as pacientes com IMC normal ou reduzido têm perfil metabólico de resistência à insulina e, portanto respondem à terapia com as drogas hipoinsulinemiantes (IUORNO & NESTLER, 2001). No entanto, pacientes com IMC na faixa de sobrepeso ou superior, parecem responder melhor a Metformina (NESTLER ET AL., 2002; EISENHARDT ET AL., 2006), o que é esperado pela maior resistência insulínica neste grupo.

A metformina tem sido utilizada em SOMP na dosagem de 1000 a 2500 mg/dia de modo contínuo, fracionada em duas a três tomadas,

baseados nos estudos prévios da droga em pacientes com diabetes melitus (STUMVOLL ET AL., 1995). Após seis a oito semanas de terapia, se as pacientes tornam-se ovulatórias, continua-se a monoterapia. Caso não haja ovulação, associa-se o clomifeno nas doses de indução ovulatória (NESTLER ET AL., 2002). Estudos têm mostrado taxas de normalização do ciclo e ovulação em pacientes resistentes ao clomifeno de até 54% e 35%, respectivamente, com o uso da Metformina isolada. Nestas pacientes o uso da associação de Metformina e clomifeno tem mostrado taxas de ovulação e gravidez de até 75% e 58%, respectivamente (VANDERMOLEN ET AL., 2001). Nesta situação já há diretrizes clínicas, inclusive da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (NESTLER ET AL., 2002) recomendando o seu uso. São necessários, entretanto, mais ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos para estabelecer com segurança a eficácia da droga como monoterapia, ou ainda como adjuvante na indução ovulatória com gonadotrofinas para protocolos de reprodução assistida (inseminação e fertilização *in vitro*), além da determinação do benefício real e segurança do uso da droga no primeiro trimestre de gravidez destas pacientes (LORD ET AL., 2003; COSTELLO & EDEN, 2003; HAAS, CARR & ATTIA, 2003; COSTELLO, CHAPMAN & CONWAY, 2006; TANG ET AL., 2006).

O uso da Metformina, isolada ou associada ao CC, em casos de pacientes com SOMP que estão sendo submetidas a protocolos de hiperestimulação ovariana controlada com gonadotrofinas para Inseminação Intra-uterina ou Fertilização *in vitro*, tem mostrado resultados promissores. No entanto, pelo pequeno número de estudos nestes casos, a sua utilização ainda não pode ser sugerida como rotina clínica (YARALI ET AL., 2002; NESTLER ET AL., 2002; COSTELLO, CHAPMAN & CONWAY, 2006).

Outro problema reprodutivo importante em pacientes com SOMP é o risco aumentado de abortamentos precoces, de até 30 a 50% das gravidezes, comparado a 10 a 15% da população geral. A resistência à

insulina e hiperinsulinemia têm sido implicadas como fatores de risco para estas perdas pois diminuem a glicodelina e a proteína ligadora do fator de crescimento semelhante a insulina, sendo estes dois últimos fatores importantes para o estabelecimento e manutenção da gravidez (JAKUBOWICZ ET AL., 2001; GLUECK ET AL., 2001). Neste aspecto, têm sido bastante promissores os estudos que continuam a terapia com metformina durante a gravidez em pacientes com SOMP. Há relatos bem documentados de redução dos riscos de abortamento com o uso do Metformina no primeiro trimestre de gestação, sem risco de teratogenicidade. No entanto são necessários ensaios clínicos controlados prospectivos para completa elucidação da questão (GLUECK ET AL., 2001; JAKUBOWICZ ET AL., 2002; NESTLER ET AL., 2002).

Os efeitos colaterais mais relatados durante o uso de Metformina são relacionados a sintomas gastrintestinais, como náusea e diarreia, que afetam cerca de 10 a 25% das pacientes, mas usualmente são leves e transitórios. Para minimizar estes efeitos, uma boa estratégia parece ser iniciar a terapia com doses mais baixas da droga e aumentá-la progressivamente, além de administrar o medicamento às refeições. Hipoglicemia não ocorre devido ao mecanismo de ação da droga, que é anti-hiperglicemiante, e não hipoglicemiante. Já complicações mais severas como a acidose láctica são muito raras, e atingem pacientes que têm doenças de base com distúrbios de função renal e/ou hepática (NESTLER ET AL., 2002; BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004).

Apesar dos vários estudos terem sido feitos acerca da efetividade da Metformina em todos os parâmetros clínicos, endócrinos e metabólicos da SOMP, os resultados ainda são controversos devido ao caráter retrospectivo ou prospectivo não-controlado da maioria dos trabalhos (HAAS, CARR & ATTIA, 2003; COSTELLO & EDEN, 2003; MANSFIELD ET AL., 2003). Os estudos prospectivos, randomizados e controlados por placebo para

estabelecer a efetividade e segurança da Metformina em pacientes com SOMP têm mostrado resultados positivos, porém com algumas controvérsias que podem se dever a não uniformização dos critérios diagnósticos e de seleção, além da diversidade racial que podem significar diferentes perfis genéticos e fenotípicos de resistência à insulina e hiperandrogenismo (BARBIRI, 2003; HARBONE ET AL., 2003; LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003; BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004).

Concluimos que a melhor compreensão da fisiopatologia da SOMP, notadamente a descoberta da resistência insulínica subjacente que acompanha a doença e todas as alterações hormonais e metabólicas decorrentes, tem direcionado o foco do tratamento da síndrome de uma terapêutica puramente sintomática, para uma tentativa de mudança clínica no estado endócrino-metabólico da paciente. As vantagens desta nova abordagem seriam, além da melhora da ciclicidade menstrual e conseqüente fertilidade já conseguida classicamente com o clomifeno, uma ação mais direta na homeostase orgânica corrigindo distúrbios de base como a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo, com repercussões a curto e em longo prazo na evolução da doença (PUGEAT & DUCLUZEAU, 1999; BLOOMGARDEN, FUTTERWEIT & PORETSKY, 2001).

É fundamental, portanto, que se aprofundem as pesquisas com Metformina no tratamento das pacientes com SOMP. Comprovada a efetividade da droga nesta indicação, poderemos levar a uma mudança de paradigma na abordagem terapêutica daquela patologia. As pacientes poderão utilizar a Metformina como droga inicial no tratamento, objetivando melhora clínica e reversão dos distúrbios endócrinos e metabólicos. Apenas naquelas pacientes inférteis, e que não engravidassem com uso da metformina isolada, haveria necessidade de adicionar um indutor de ovulação, seja o citrato de clomifeno, ou gonadotrofinas.

2 OBJETIVOS

1. GERAL

Avaliar a efetividade da metformina na dose de 1.000 mg durante 90 dias em pacientes com SOMP, nos seguintes parâmetros:

- 1.1. Redução e/ou redistribuição de gordura corporal.
- 1.2. Resistência insulínica.
- 1.3. Perfil lipídico.
- 1.4. Aspecto morfológico ultra-sonográfico ovariano.
- 1.5. Tolerabilidade e efeitos colaterais.

2. ESPECÍFICOS

Estudar as variações nos grupo controle e experimental, entre a admissão no estudo e após 90 dias de tratamento, das seguintes variáveis:

- 2.1. Antropometria: Peso, IMC, PCT, PCS, PCI, CB, CC, CQ, C/Q, AMB, AGB.
- 2.2. Resistência insulínica: Glicemia de jejum, e 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose oral.
- 2.3. Perfil lipídico: Colesterol Total e Triglicerídeos.
- 2.4. Morfologia ovariana: volume e número de folículos antrais menores de 10 mm.
- 2.5. Efeitos colaterais: frequência e intensidade.

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em pacientes no menacme portadoras de SOMP atendidas no ambulatório de Endocrinologia Ginecológica e Reprodução Humana da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, instituição de referência terciária para atendimento materno-infantil na região metropolitana da cidade de Fortaleza.

3.2 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no período de setembro de 2003 a janeiro de 2006.

3.3 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo experimental, longitudinal e prospectivo, consistindo em um Ensaio Clínico Randomizado, controlado por placebo, e duplo-cego para pacientes e pesquisadores.

As pacientes selecionadas segundo os critérios de inclusão e exclusão foram aleatoriamente randomizadas para um de dois grupos de tratamento:

- Grupo Experimental: utilizaram 1.000 mg de metformina via oral por dia, por um período de 90 dias.
- Grupo Controle: utilizaram um placebo via oral por dia, por um período de 90 dias.

As pacientes dos dois grupos desconheciam a droga que estavam utilizando, assim como os pesquisadores. A randomização para os grupos foi feita através de uma tabela de números aleatórios no momento da admissão no estudo, através de programa de computador específico.

O mascaramento (duplo-cego) foi obtido através da manipulação das duas drogas por farmácia de apoio, de modo que as pacientes de ambos os grupos receberam medicações em iguais quantidades e apresentações, e para utilização em semelhante posologia. A revelação da identidade da droga utilizada por cada grupa somente foi realizada após a coleta e análise final dos dados.

Foram realizadas avaliações de parâmetros antropométricos, hormonais, metabólicos e de morfologia ovariana, além de dados clínicos de ciclicidade menstrual e efeitos colaterais, no momento de admissão no estudo (dia zero) e após a conclusão do tratamento (dia 90).

3.4 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população experimental consistiu de todas as pacientes com SOMP atendidas no ambulatório de Endocrinologia Ginecológica e Reprodução Humana da Maternidade Escola Assis Chateaubriand no período de setembro de 2003 a setembro de 2005.

A população do estudo (amostra) foram as pacientes selecionadas da população experimental e que preencheram os critérios de inclusão e deram o consentimento informado para a realização do estudo.

3.5 TAMANHO DA AMOSTRA

Na análise de literatura não encontramos dados que permitissem cálculo do poder estatístico da amostra baseado nas medidas antropométricas e, portanto, baseamos o cálculo na variável perda de peso para obtenção de

ovulação, que está amplamente estudada. Outros ensaios clínicos têm mostrado que a ovulação ocorre com uma perda de peso de 5 a 10% (CLARK ET AL., 1995; HUBER-BUCHOLZ ET AL., 1998), e este grau de redução do peso juntamente com a restauração da ovulação foram considerados como os parâmetros clinicamente significantes para nosso estudo.

Consideramos importante, portanto, uma redução de 10% no principal parâmetro antropométrico estudado, a relação C/Q, por sua correlação com a resistência insulínica e demais conseqüências metabólicas (KISSEBAH & KRAKOVER, 1994; DESPRES, LEMIEUX & PRUD'HOMME, 2001). Para demonstrar um efeito de 10% de redução da relação C/Q, com 90% de poder estatístico (erro beta de 10%) com uma significância de 5% (erro alfa de 5%), cada braço requer um mínimo de sete pacientes.

Procuramos recrutar, levando em conta as possíveis perdas de seguimento, um total de 15 pacientes em cada grupo do estudo. Por limitações técnicas e operacionais obtivemos uma amostra total de 21 pacientes, sendo 13 alocadas no grupo experimental, e oito no grupo controle.

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionadas as pacientes portadoras de SOMP segundo os critérios de Rotterdam (THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2003). As pacientes deveriam preencher dois dos três critérios seguintes:

- I. Anovulação ou oligo-ovulação
- II. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo
- III. Ovários micropolicísticos ao ultrassom

A anovulação ou oligo-ovulação foi definida como a ocorrência de menos de seis ciclos menstruais nos últimos doze meses. Os sinais clínicos de hiperandrogenismo foram considerados na presença de hirsutismo ou

dosagem de testosterona livre (T livre) elevada (acima de 600 pg/mL). Achados ultrassonográficos de ovários micropolicísticos são considerados quando pelo menos um dos ovários apresenta 10 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro e/ou aumento do volume ovariano (> 10 ml).

Além dos critérios clínicos citados, as pacientes selecionadas deveriam ler, concordar e assinar o termo de consentimento informado (APÊNDICE A). Um total de 23 pacientes da população experimental foram selecionadas pelos critérios de inclusão.

3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as pacientes com distúrbio ovulatório diferente de SOMP, através dos seguintes critérios:

I. Hipogonadismo hipogonadotrófico: Estradiol sérico < 30 pg/mL e FSH < 2 mUI/mL

II. Hipogonadismo Hipergonadotrófico: FSH > 20 mUI/mL

III. Hiperprolactinemia: PRL sérica > 35 ng/mL

IV. Hipotireoidismo : TSH > 4,6 μ UI/mL

V. Hipertireoidismo: TSH < 0,5 μ UI/mL

VI. Hiperplasia adrenal de início tardio: 17-OH-Progesterona > 300 ng/dL

Além disso, foram excluídas as pacientes com Diabetes Mellitus (Glicemia de jejum > 120 ng/dL), e pacientes que fizeram uso de medicações hormonais ou que pudessem afetar o metabolismo de insulina nos dois meses prévios à admissão no estudo.

Aplicados os critérios de exclusão, duas pacientes da população experimental foram excluídas, por achado laboratorial de hiperprolactinemia (PRL = 75 ng/mL), e hipotireoidismo (TSH = 6,7 μ UI/mL), respectivamente.

A paciente com hiperprolactinemia foi diagnosticada como portadora de microadenoma de hipófise por Tomografia Computadorizada de Sela Turca. Ambas foram encaminhadas para tratamento especializado.

As 21 pacientes restantes foram randomizadas para um dos grupos de tratamento.

3.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Analisamos as seguintes variáveis:

I. Quantitativas contínuas

- Idade
- Altura
- Peso
- Índice de Massa Corporal (IMC)
- Prega cutânea Tricipital (PCT)
- Prega cutânea Subescapular (PCS)
- Prega Cutânea Ilíaca (PCI)
- Circunferência do Braço (CB)
- Circunferência da Cintura (CC)
- Circunferência do Quadril (CQ)
- Razão Cintura/Quadril (C/Q)
- Área muscular do braço (AMB)
- Área de gordura do braço (AGB)
- Hormônio Folículo-estimulante (FSH)
- Hormônio Luteinizante (LH)

- Prolactina (PRL)
- Hormônio tireo-estimulante (TSH)
- Glicemia de Jejum (GlicJ)
- Glicemia de 2h após sobrecarga de 75 g glicose oral (Glic2h)
- Colesterol total (COL)
- Triglicerídeos (TGR)
- Volume do ovário (VOL)
- Número de folículos abaixo de 10 mm (FOL<10)

II. Quantitativa discreta

- Número de ciclos menstruais

III. Qualitativa ordinal

- Efeitos colaterais leves ou graves (Náuseas, Diarréia, Cefaléia, Tonturas)

3.9 TÉCNICA DOS EXAMES

3.9.1. Avaliação Antropométrica

Para medida de peso e altura utilizamos balança antropométrica de marca Filizola. Para aferição de medidas de pregas cutâneas utilizamos um plicômetro de marca Cescorf (FIGURA 1). Na medida das circunferências corporais utilizamos uma fita métrica graduada. Na realização técnica dos exames foram seguidos os padrões de medidas descritos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1988).



FIGURA 1 – Plicômetro



FIGURA 2 – Medição da prega cutânea tricipital (PCT)

Altura – aferida em metros, através de medida em balança antropométrica, com paciente descalça e ereta.

Peso – aferido em Kg, através de balança antropométrica, com a paciente descalça e sem roupas, exceto pela bata de exame.

IMC – Calculado pela fórmula $\text{Peso}/\text{Altura}^2$, em Kg/m^2 .

PCT – medida em mm, na prega cutânea vertical sobre o tríceps, no ponto médio entre o acrômio (ombro) e o olécrano (cotovelo). (FIGURA 2)

PCS – medida em mm, na prega cutânea oblíqua subescapular, ao nível da linha hemiclavicular.

PCI – medida em mm, na prega cutânea oblíqua no flanco, ao nível da espinha ilíaca ântero-superior.

CB – medida em cm, no ponto médio entre acrômio e olecrano.

CC – medida em cm, ao nível do ponto médio entre a margem costal inferior e a crista ilíaca, no final de um movimento expiratório.

CQ – medida em cm, ao nível da maior circunferência na altura do quadril e nádegas.

C/Q – calculada pela divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril CC/CQ .

AB – calculada em cm^2 , a partir da circunferência do braço, através da fórmula $\text{CB}^2/4\pi$.

AMB – calculada em cm^2 , a partir da circunferência do braço e prega cutânea tricipital, através da fórmula $(\text{CB} - \text{PCT } \pi)^2 / 4\pi$.

AGB – calculada em cm^2 , a partir da área do braço e área muscular do braço, através da fórmula AB-AMB.

3.9.2. Avaliação Hormonal

As amostras sanguíneas colhidas na veia cubital das pacientes foram analisadas no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário

Walter Cantídio (HUWC), da Universidade Federal do Ceará, através dos seguintes métodos:

FSH – em mUI/mL, por Enzima Imunoensaio de Micropartículas (MEIA)

LH – em mUI/mL, por Enzima Imunoensaio de Micropartículas (MEIA)

PRL – em ng/mL, por Enzima Imunoensaio de Micropartículas (MEIA)

TSH – em μ UI/mL, por Enzima Imunoensaio de Micropartículas (MEIA)

T livre – em pg/mL, por Enzima Imunoensaio de Micropartículas (MEIA)

17-OH-Progesterona – em ng/dL, por Radioimunoensaio

3.9.3. Avaliação Metabólica

As amostras sanguíneas colhidas na veia cubital das pacientes foram analisadas no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, através dos seguintes métodos:

GLICJ – em mg/dL, por Enzimático Colorimétrico (God/Pod)

GLIC2h – em mg/dL, por Enzimático Colorimétrico (God/Pod)

COL – em mg/dL, por Enzimático Colorimétrico (Colesterol Oxidase)

TGR – em mg/dL, por Enzimático colorimétrico (Glicerolquinase)

3.9.4. Avaliação ultrassonográfica ovariana

Os ovários foram avaliados através de aparelho de ultrassonografia de marca ALOKA modelo SD-500, via transvaginal, com transdutor endo-cavitário de 5,0 MHz. As técnicas de medida foram:

VOL – média em cm^3 do volume dos dois ovários. Realizou-se medida em cm dos diâmetros longitudinal (L), antero-posterior (AP) e transversal (T) dos ovários. Consideramos o volume pela fórmula $0,523 \times L \times AP \times T$.

FOL<10 – média do número de folículos entre 2 e 9mm nos dois ovários. A contagem foi realizada pela visualização dos ovários em plano longitudinal na imagem de maior concentração de folículos.

3.10 ADMISSÃO AO ESTUDO E COLETA DOS DADOS

As 23 pacientes selecionadas em nossa amostra foram orientadas a realizar coleta de dosagens hormonais no laboratório do HUWC, entre o segundo e o quinto dia do ciclo menstrual espontâneo, ou induzido, nas pacientes em amenorréia, através do uso de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona via oral ao dia, por 10 dias.

No mesmo ciclo, até o décimo dia, as pacientes compareceram ao ambulatório de Endocrinologia Ginecológica e Reprodução Humana da MEAC para realização das medidas antropométricas, dosagens metabólicas e início do tratamento.

Inicialmente foi preenchida um ficha clínica para cada paciente (APÊNDICE A) com dados de identificação e as medidas antropométricas realizadas naquele dia.

Foram orientadas a comparecer em jejum. Foi realizada coleta de sangue da veia cubital para dosagem de GLICJ, COL e TGR. Receberam então 75 g de glicose via oral através da ingestão de dextrose, e duas horas após foi realizada nova coleta de sangue da veia cubital para dosagem de GLIC2h. As amostras sanguíneas foram imediatamente identificadas e enviadas para o laboratório do HUWC.

As medidas antropométricas foram obtidas por um observador único tanto na admissão como na saída do estudo.

Através de tabela de números aleatórios as pacientes foram então alocadas em um dos grupos de tratamento: grupo A ou grupo B. As pacientes de cada grupo recebiam um frasco com 90 comprimidos de medicação que poderiam conter 500 mg de metformina ou o placebo. Foram orientadas a iniciar naquele dia a medicação na dosagem de dois

comprimidos por dia, um no almoço e outro no jantar. Para reduzir os efeitos colaterais do tratamento iniciaram a primeira semana de tratamento com meio comprimido no almoço e jantar, aumentando para a dose completa a partir da segunda semana.

Fora orientadas a manter método contraceptivo de barreira (condom) durante o período do estudo, além de manter dieta saudável e atividade física regular. Porém, não houve nenhuma orientação específica quanto à mudanças no estilo de vida ou perda de peso.

Deveriam retornar com 45 dias de uso da medicação para a primeira avaliação clínica.

3.11 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E SAÍDA DO ESTUDO

Após 45 dias de tratamento as pacientes retornaram ao ambulatório. Nesta visita o investigador recebia informações sobre o uso da medicação, efeitos colaterais apresentados, perdas de seguimento por interrupção do tratamento, ou ainda redução ou suspensão temporária da medicação devido a efeitos colaterais. Foram considerados efeitos colaterais leves aqueles resolvidos de forma expectante ou com sintomáticos, sem alterações na tomada da medicação. Foram considerados efeitos colaterais graves aqueles que levaram à redução da dose ou interrupção temporária da droga. Em seguida as pacientes recebiam novo frasco de medicação com 90 comprimidos cada, para a segunda metade do tratamento.

A saída (conclusão) do estudo ocorreu com 90 dias do início, quando as pacientes faziam seu retorno ao ambulatório para a revisão final.

Não houve perda de seguimento entre as participantes do estudo, tendo todas as 23 pacientes concluído os 90 dias de tratamento.

Nesta última consulta as pacientes também compareciam em jejum. Foram feitas duas coletas de sangue na veia cubital para as avaliações metabólicas, no momento da chegada e 2 h após sobrecarga de 75g de glicose oral, tal como realizado na admissão ao estudo. As pacientes

eram questionadas sobre alterações do tratamento ou efeitos colaterais nos últimos 45 dias, além do número de ciclos menstruais apresentados durante os 90 dias, e estes dados eram anotados na ficha clínica. Procedia-se à mensuração das variáveis antropométricas, semelhante ao realizado na admissão. Por fim foram solicitadas dosagens hormonais a serem realizadas no dia seguinte à última visita, no laboratório do HUWC.

Todos os dados obtidos foram anotados nas fichas clínicas correspondentes para as análises estatísticas. Somente então foi aberto o envelope lacrado que revelava qual droga (metformina ou placebo) havia sido utilizada por cada grupo de tratamento, A e B.

3.12 MÉTODO ESTATÍSTICO

A análise foi realizada dentro do princípio “*intention-to-treat*” em que os dados dos pacientes foram analisados dentro dos grupos para o qual foram alocados a despeito do desfecho clínico. Utilizamos o programa SPSS 10.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA), considerando em todas as análises significância de 5% ($p < 0,05$), e intervalo de confiança (IC) de 95%.

I. Para avaliação dos dados de base dos pacientes, expressando a comparabilidade entre os grupos, analisamos as variáveis quantitativas entre os dois grupos através da comparação de médias por Teste T de Student bicaudal quando se tratavam de dados paramétricos, e o teste de Mann-Whitney quando dados não-paramétricos.

II. Para comparação das variáveis quantitativas no momento de admissão em relação aos 90 dias, dentro de cada grupo – experimental e controle, utilizaremos a comparação das médias através do Teste T de Student pareado bicaudal para dados paramétricos, ou Teste de Wilcoxon pareado para dados não paramétricos.

III. Para comparação das variáveis qualitativas (efeitos colaterais) utilizamos as porcentagens aos 90 dias, dentro dos grupos experimental e controle, através do Qui-Quadrado para amostras independentes.

IV. Para comparação da variável qualitativa proporção de pacientes com $C/Q < 0,85$ nos momentos admissão e 90 dias, dentro dos grupos experimental e controle, utilizamos o Teste de Mc Nemar (Qui-Quadrado) para amostras pareadas.

3.13 ASPECTOS ÉTICOS

Os aspectos éticos que nortearão o estudo estão baseados nas Normas de Pesquisa em Saúde da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde - Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INFORME EPIDEMIOLÓGICO DO SUS, 1996)

Este estudo foi aprovado pela Comissão de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade Federal do Ceará, conforme ofício n.º 234/03 e protocolo COMEPE n.º 90/03 (ANEXO)

Todas as pacientes participantes do estudo foram completamente esclarecidas sobre o tipo de pesquisa, as drogas envolvidas, os objetivos e possíveis riscos. Cada participante assinou um termo de consentimento livre e informado (APÊNDICE A) confirmando sua anuência com o projeto.

A justificativa para a pesquisa é de que o estabelecimento de resultados iguais ou superiores no uso da metformina em relação ao placebo para tratamento de pacientes com SOMP, pode levar a uma mudança de paradigma na abordagem inicial da patologia, pois haveria uma melhora do estado hiperinsulinêmico e hiperandrogênico da paciente, com repercussões a curto prazo e redução de riscos para doenças futuras.

A segurança da pesquisa é corroborada pela literatura já que os efeitos colaterais e morbidade da metformina são mínimas, e já bem estabelecidas (PUGAT ET AL, 1999 ; NORMAN ET AL, 2001 ; BLOOMGARDEN ET AL, 2001 ; VANDERMOLEN ET AL, 2001), e mais

relacionadas a efeitos gastrointestinais. Estes para-efeitos serão esclarecidos para as pacientes de forma tranquilizadora.

A ocorrência de gravidez durante o tratamento foi prevenida pelo uso de contraceptivo de barreira entre as pacientes. No caso de falha do método e gravidez inadvertida, os estudos mostram que o uso de metformina durante a gravidez não tem aumentado risco de teratogênese para o recém-nascido, e inclusive tem reduzido o risco de abortamento de primeiro trimestre no grupo de pacientes com SOMP (GLUECK ET AL, 2001; JAKUBOWICZ ET AL, 2002).

Será garantida às pacientes assistência médica ginecológica na MEAC, pelos Investigadores, para qualquer evento clínico relacionado com o estudo.

Não houve qualquer conflito de interesses na realização deste estudo, pois todo o financiamento para aquisição de medicações e o material utilizado foram fornecidos pela Universidade Federal do Ceará e pelos pesquisadores envolvidos, sem nenhum aporte monetário por laboratórios fabricantes da droga estudada.

4 RESULTADOS

As características antropométricas e a idade das pacientes do ensaio clínico estão descritas na tabela 1. As pacientes tinham idade média de 26,71 anos, e peso de 63,77 kg. Como esperado para um grupo de pacientes com SOMP, a média do IMC foi de 27,34 kg/m², caracterizando sobrepeso, e da razão cintura quadril de 0,85, compatível com distribuição de gordura de acúmulo central (andróide).

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DAS PACIENTES ESTUDADAS (N = 21).

	Média ± EPM
Idade (anos)	26,71 ± 0,99
Peso (kg)	63,77 ± 2,69
IMC (kg/m²)	27,34 ± 1,08
PCT (mm)	18,90 ± 0,96
PCS (mm)	21,76 ± 2,01
PCI (mm)	19,52 ± 1,54
CB (cm)	29,52 ± 0,76
CC (cm)	87,62 ± 2,08
CQ (cm)	102,91 ± 1,67
C/Q	0,85 ± 0,01
AMB (cm²)	43,98 ± 2,24
AGB (cm²)	26,28 ± 2,06

Não houve diferença significativa entre as variáveis nos grupos experimental e controle no momento de admissão no estudo ($p > 0,05$), mostrando a homogeneidade quanto a estas características e, portanto, a comparabilidade entre os grupos (Tabela 2).

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. DADOS ANTROPOMÉTRICOS.

	CONTROLE		EXPERIMENTAL		Valor p*
	n	Média ± EPM	n	Média ± EPM	
Idade (anos)	8	27,00 ± 1,53	13	26,54 ± 1,35	0,829
Peso (kg)	8	57,96 ± 2,22	13	67,35 ± 3,85	0,246
IMC (kg/m²)	8	25,21 ± 1,12	13	28,65 ± 1,52	0,246
PCT(mm)	8	17,25 ± 1,37	13	19,92 ± 1,26	0,948
PCS (mm)	8	18,63 ± 2,56	13	23,69 ± 2,78	0,429
PCI (mm)	8	19,13 ± 1,54	13	19,77 ± 2,35	0,949
CB (cm)	8	28,56 ± 1,03	13	30,12 ± 1,05	0,841
CC (cm)	8	82,00 ± 2,41	13	91,08 ± 2,63	0,218
CQ (cm)	8	100,19 ± 2,43	13	104,58 ± 2,18	0,601
C/Q	8	0,82 ± 0,01	13	0,87 ± 0,02	0,438
AMB (cm²)	8	43,08 ± 3,61	13	44,54 ± 2,97	0,609
AGB (cm²)	8	22,40 ± 2,11	13	28,66 ± 2,93	0,614

EPM = erro padrão da média.

*comparação controle *versus* experimental – T de Student / Mann-Whitney.

Os dados hormonais séricos se mostraram dentro dos valores normais para as variáveis estudadas. Não houve diferença significativa entre os grupos no momento da admissão ao estudo ($p > 0,05$). Como esperado para um grupo de pacientes com SOMP os valores médios de LH se mostraram elevados, acima de 10 mUI/mL (Tabela 3). Os demais parâmetros hormonais se mostraram em níveis semelhantes ao de pacientes ovulatórias.

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. DADOS HORMONAIS SÉRICOS.

	CONTROLE		EXPERIMENTAL		Valor p*
	n	Média ± EPM	n	Média ± EPM	
FSH (mUI/mL)	8	4,90 ± 0,63	13	4,78 ± 0,61	0,992
LH (mUI/mL)	8	11,11 ± 1,67	13	10,48 ± 1,32	0,484
PRL (ng/mL)	8	16,41 ± 2,88	13	16,14 ± 2,03	0,426
TSH (μUI/mL)	8	1,98 ± 0,25	13	1,90 ± 0,30	0,599

EPM = erro padrão da média.

*comparação controle versus experimental – T de Student / Mann-Whitney

A avaliação metabólica basal das pacientes mostrou homogeneidade entre os grupos experimental e controle, não havendo diferença significativa ($p > 0,05$) em nenhuma das variáveis estudadas (Tabela 4). Em média, as pacientes apresentaram glicemia de 2 h após sobrecarga de 75 g de glicose oral próximo do limite superior considerado normal, de 140 mg/dL.

Os dados basais de morfologia ultrassonográfica ovariana foram semelhantes entre o grupo experimental e controle, sendo que, como esperado para pacientes com SOMP, os valores médios estão próximos do limite superior fisiológico para a população geral (Tabela 5).

TABELA 4. CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. DADOS METABÓLICOS.

	CONTROLE		EXPERIMENTAL		Valor p*
	n	Média ± EPM	n	Média ± EPM	
Glicemia de jejum (mg/dL)	8	91,13 ± 3,64	13	102,00 ± 1,95	0,627
Glicemia 2h (mg/dL)	8	133,00 ± 14,16	13	136,38 ± 6,62	0,489
Colesterol (mg/dL)	8	181,17 ± 10,30	13	192,56 ± 12,69	0,490
Triglicerídeos (mg/dL)	8	116,00 ± 19,23	13	160,57 ± 11,65	0,966

EPM = erro padrão da média.

*comparação controle *versus* experimental – T de Student / Mann-Whitney.

TABELA 5. CARACTERÍSTICAS DE BASE DAS PACIENTES. MORFOLOGIA ULTRASSONOGRÁFICA OVARIANA.

	CONTROLE		EXPERIMENTAL		Valor p*
	n	Média ± EPM	n	Média ± EPM	
Volume (cm³)	8	9,63 ± 1,21	13	11,22 ± 1,09	0,229
Folículos menores ou iguais a 10mm[#]	8	9,81 ± 1,08	13	10,85 ± 0,84	0,523

EPM = erro padrão da média.

[#]Folículos: número de folículos com maior diâmetro até 10 mm (Média dos dois ovários).

*comparação controle *versus* experimental – T de Student / Mann-Whitney

Analisando-se o efeito do tratamento nos dados antropométricos, observamos que não houve diferença estatística em qualquer variável no grupo controle (Tabela 6) entre o momento de admissão ao estudo e após 90 dias. No grupo de pacientes tratadas com Metformina houve diferença significativa na redução da Circunferência da Cintura após 90 dias da droga, porém nenhuma outra variável estudada mostrou diferença significativa com o tratamento (Tabela 7). A análise da variável razão cintura/quadril mostrou que as pacientes tratadas com meformina tiveram uma redução percentual maior no valor desta variável em relação às pacientes do grupo placebo, no entanto esta magnitude de redução não alcançou significância estatística . Dentre os dados sem significância estatística, observamos uma redução do peso e do IMC no grupo experimental, contra um aumento no grupo controle, e em ambos os grupos uma redução da prega subescapular e área de gordura do braço.

TABELA 6. EFEITO DO TRATAMENTO NOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS. GRUPO PLACEBO (N=8).

	BASAL		90 DIAS DE TRATAMENTO		Valor p*
	Média	± EPM	Média	± EPM	
Peso (kg)	57,96	± 2,22	59,68	± 2,06	0,294
IMC (kg/m²)	25,21	± 1,12	25,96	± 1,07	0,263
PCT (mm)	17,25	± 1,37	16,88	± 1,83	0,820
PCS (mm)	18,63	± 2,56	17,13	± 1,50	0,327
PCI (mm)	19,13	± 1,54	18,13	± 1,24	0,735
CB (cm)	28,56	± 1,03	28,63	± 0,78	0,905
CC (cm)	82,00	± 2,41	81,50	± 2,10	0,706
CQ (cm)	100,19	± 2,43	100,06	± 1,84	0,909
C/Q	0,82	± 0,01	0,81	± 0,01	0,529
AMB (cm²)	43,08	± 3,61	43,42	± 1,85	0,919
AGB (cm²)	22,40	± 2,11	22,11	± 2,81	0,779

EPM = erro padrão da média.

* T de Student pareado / Wilcoxon pareado.

**TABELA 7. EFEITO DO TRATAMENTO NOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS.
GRUPO EXPERIMENTAL (N=13).**

	BASAL	90 DIAS DE TRATAMENTO	Valor p*
	Média ± EPM	Média ± EPM	
Peso (kg)	67,53 ± 3,85	67,05 ± 3,93	0,189
IMC (kg/m²)	28,65 ± 1,52	28,52 ± 1,55	0,195
PCT (mm)	19,92 ± 1,26	19,69 ± 1,70	0,833
PCS (mm)	23,69 ± 2,78	19,85 ± 1,42	0,083
PCI (mm)	19,77 ± 2,35	18,23 ± 1,93	0,364
CB (cm)	30,12 ± 1,05	30,42 ± 1,20	0,459
CC (cm)	91,08 ± 2,63	88,65 ± 2,91	0,027
CQ (cm)	104,58 ± 2,18	103,58 ± 2,38	0,469
C/Q	0,87 ± 0,02	0,85 ± 0,01	0,099
AMB (cm²)	44,54 ± 2,97	47,37 ± 3,09	0,193
AGB (cm²)	28,66 ± 2,93	27,63 ± 3,23	0,345

EPM = erro padrão da média.

* T de Student pareado / Wilcoxon pareado.

Estabelecendo um ponto corte de 0,85 na razão cintura quadril para obesidade andróide (referência), notamos que no grupo experimental a porcentagem de pacientes com C/Q abaixo de 0,85 (sem obesidade andróide) aumentou de 38,5% para 61,5%, enquanto que esta porcentagem não se alterou no grupo controle, porém estas diferenças não foram significativas (Tabela 8).

TABELA 8. COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DE FREQUÊNCIA DA RAZÃO C/Q MENOR OU IGUAL A 0,85 NOS MOMENTOS BASAL E APÓS 90 DIAS DE TRATAMENTO, ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL.

	BASAL	APÓS 90 DIAS	Valor p*
	n (%)	n (%)	
CONTROLE	7 (87,5)	7 (87,5)	1,000
EXPERIMENTAL	5 (38,5)	8 (61,5)	0,083

*Teste de Mc Nemar.

Avaliando o efeito do tratamento nos parâmetros hormonais estudados, percebemos que as dosagens séricas de FSH, LH e TSH não sofreram variações significativas em qualquer um dos dois grupos, apesar dos seus valores médios de FSH e LH apresentarem redução no grupo experimental, e aumento no grupo controle. A dosagem de Prolactina teve aumento estatisticamente significativo no grupo experimental, porém com aumento médio de 16,14 ng/mL para 17,30 ng/ml, e portanto ainda dentro dos valores séricos normais (Tabelas 9 e 10).

TABELA 9. EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS HORMONAIS. GRUPO CONTROLE.

	BASAL	90 DIAS DE TRATAMENTO	Valor p*
	Média ± EPM	Média ± EPM	
FSH (mUI/mL)	4,90 ± 0,63	5,27 ± 0,27	0,542
LH (mUI/mL)	11,11 ± 1,67	11,78 ± 2,47	0,923
PRL (ng/mL)	16,41 ± 2,88	11,06 ± 1,69	0,916
TSH (μUI/mL)	1,98 ± 0,25	1,76 ± 0,31	0,625

EPM = erro padrão da média.

*T de Student pareado / Wilcoxon pareado.

TABELA 10. EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS HORMONAIS. GRUPO EXPERIMENTAL.

	BASAL	90 DIAS DE TRATAMENTO	Valor p*
	Média ± EPM	Média ± EPM	
FSH (mUI/mL)	4,78 ± 0,61	4,23 ± 0,66	0,460
LH (mUI/mL)	10,48 ± 1,32	10,40 ± 1,50	0,681
PRL (ng/mL)	16,14 ± 2,03	17,30 ± 2,50	0,019
TSH (µUI/mL)	1,90 ± 0,30	1,59 ± 0,18	0,179

EPM = erro padrão da média.

*T de Student pareado ou Wilcoxon pareado

Dentre os parâmetros metabólicos, a glicemia de jejum sofreu redução significativa no grupo experimental ($p = 0,003$) após 90 dias de tratamento, comparada a uma também redução, porém não significativa, no grupo controle. A glicemia de 2h após sobrecarga de glicose, o Colesterol e os Triglicerídeos não tiveram alterações significativas em seus valores, sendo que todos estes três parâmetros sofreram redução média de valores no grupo experimental, enquanto apenas a glicemia de 2h e o colesterol foram reduzidos no grupo controle, tendo os triglicerídeos apresentado um aumento dos valor neste grupo (Tabelas 11 e 12).

TABELA 11. EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS METABÓLICOS. GRUPO CONTROLE.

	BASAL	90 DIAS DE TRATAMENTO	
	Média ± EPM	Média ± EPM	Valor p*
Glicemia de jejum	91,13 ± 3,64	89,38 ± 3,05	0,623
Glicemia de 2h	133,00 ± 14,16	114,88 ± 6,57	0,309
Colesterol	181,77 ± 10,30	180,00 ± 9,54	0,870
Triglicerídeos	116,00 ± 19,23	118,00 ± 25,12	0,971

EPM = erro padrão da média.

*T de Student pareado / Wilcoxon pareado

TABELA 12. EFEITO DO TRATAMENTO NOS PARÂMETROS METABÓLICOS. GRUPO EXPERIMENTAL.

	BASAL	90 DIAS DE TRATAMENTO	
	Média ± EPM	Média ± EPM	Valor p*
Glicemia de jejum	102,00 ± 1,95	93,54 ± 1,84	0,003
Glicemia de 2h	136,38 ± 6,62	132,54 ± 5,95	0,714
Colesterol	192,56 ± 12,69	184,89 ± 11,72	0,287
Triglicerídeos	160,57 ± 11,65	159,11 ± 18,06	0,290

EPM = erro padrão da média.

*T de Student pareado / Wilcoxon pareado

Quanto à morfologia ovariana pelo ultra-som, não houve diferença significativa por efeito do tratamento nos dois parâmetros avaliados (Tabelas 13 e 14). Tanto o volume ovariano, bem como o número de folículos até 10 mm, apresentaram aumento de seus valores, não significativo, aos 90 dias de tratamento, tanto no grupo experimental quanto no controle.

TABELA 13. EFEITO DO TRATAMENTO NA MORFOLOGIA OVARIANA. GRUPO CONTROLE.

	Basal	90 dias de tratamento	Valor p*
	Média ± EPM	Média ± EPM	
Volume (cm³)	9,63 ± 1,21	13,47 ± 0,51	0,105
Folículos menores ou iguais a 10mm	9,81 ± 1,08	10,88 ± 0,46	0,220

EPM = erro padrão da média.

*T de Student pareado / Wilcoxon pareado

TABELA 14. EFEITO DO TRATAMENTO NA MORFOLOGIA OVARIANA. GRUPO EXPERIMENTAL.

	Basal	90 dias de tratamento	Valor p*
	Média ± EPM	Média ± EPM	
Volume (cm³)	11,22 ± 1,09	11,93 ± 1,17	0,167
Folículos menores ou iguais a 10mm	10,85 ± 0,84	12,00 ± 0,58	0,353

EPM = erro padrão da média.

*T de Student pareado / Wilcoxon pareado

Os dados clínicos acompanhados foram referentes à ciclicidade menstrual e efeitos colaterais. Em relação ao ciclo menstrual, durante os 90 dias de tratamento, ocorreram uma média de 1,54 ciclos por paciente o grupo experimental, e 1,57 ciclos por paciente no grupo controle, diferença não significativa ($p > 0,05$).

Os efeitos colaterais foram relatados por 92,31% das paciente do grupo experimental e 71,43% da pacientes do grupo controle, não havendo diferença significativa neste relato. As náuseas, cefaléia e diarréia foram significativamente mais freqüentes no grupo experimental, enquanto as tonturas foram significativamente mais freqüentes no grupo controle (Tabela 15).

TABELA 15. EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO. PREVALÊNCIA NOS GRUPOS.

	Experimental	Controle	Valor p*
Náuseas	76,92%	14,29%	< 0,05
Cefaléia	69,23%	28,57%	< 0,05
Diarréia	61,54%	28,57%	<0,05
Tonturas	23,08%	57,14%	< 0,05
Outros**	30,77%	28,57%	ns
Qualquer	92,31%	71,43%	ns

* Qui-Quadrado

** Mastalgia, Cólicas, Dor Pélvica, Epigastralgia.

Considerando como leves os efeitos colaterais que não implicaram em qualquer tratamento ou apenas com sintomáticos, e como graves os que requereram ajustes temporários da dose da medicação, encontramos apenas 23,08% das pacientes do grupo experimental com efeitos colaterais graves, sendo que com ajustes temporários de posologia todas estas concluíram o tratamento. Nenhuma das pacientes do grupo controle apresentou efeitos colaterais graves (Tabela 16).

TABELA 16. EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO. PREVALÊNCIA POR INTENSIDADE DOS SINTOMAS.

	Experimental	Controle	Valor p*
Leves	69,23%	71,43%	ns
Graves	23,07%	0	-

* Qui-Quadrado

5 DISCUSSÃO

A compreensão de que a Síndrome dos Ovários Micropolicísticos (SOMP) está intimamente ligada à resistência insulínica, e de sua correlação com distúrbios metabólicos como a dislipidemia, o diabetes mellitus e o aumento dos riscos cardiovasculares tem levado a uma mudança de paradigma no tratamento desta síndrome. O tratamento tradicional era focado em aspectos reprodutivos (anovulação, infertilidade) e estéticos (hirsutismo). Atualmente, além das estratégias para indução de ovulação e controle das manifestações clínicas do hiperandrogenismo, a terapia padrão se volta para o uso de medicações sensibilizantes à insulina, das quais a metformina é a melhor estudada (LANHAM, LEBOVICZ & DOMINO, 2006).

Além dos defeitos intrínsecos do funcionamento do receptor de insulina em mulheres com SOMP (ZHANG ET AL., 1995; DUNAIF, 1997), a gordura de distribuição intra-abdominal ou visceral tem relação crucial com o desenvolvimento da resistência insulínica e de um modo geral, a SOMP está associada com a obesidade, sendo que mesmo nas pacientes magras com SOMP há um aumento na concentração abdominal de gordura (DUNAIF, 1997; RUDERMAN ET AL., 1998; LORD ET AL., 2006). Neste raciocínio, uma diminuição na deposição de gordura abdominal (central) levaria a uma redução na resistência insulínica e melhora nos parâmetros endócrinos/metabólicos da SOMP. A medida da relação cintura/quadril reflete o grau de obesidade abdominal, e este é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (KNOWLER ET AL., 2002).

Vários estudos têm respaldado esta hipótese, concluindo que a perda de peso e diminuição de gordura corporal, através de modificações de dieta e realização de atividade física, são parte fundamental do tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesas com SOMP, levando à reversão de várias anormalidades clínicas da síndrome (TUOMILEHTO, LINDSTRON & ERIKSSON, 2001; KNOWLER ET AL., 2002; LORD ET AL., 2006;). No entanto, a

mudança de hábitos e perda de peso não são facilmente conseguidas por grande parte das mulheres com SOMP. Nestes casos, a terapia com drogas que reduzem a resistência insulínica, podem tanto auxiliar na redução do peso e da gordura abdominal, como ajudar na reversão mais rápida das anormalidades endócrinas da SOMP (NESTLER, 2002; LORD ET AL., 2006).

Este ensaio clínico foi pensado com esta concepção: determinar se a metformina é efetiva na redução e/ou redistribuição de gordura corporal, através de mensurações antropométricas, em pacientes com SOMP. Vários ensaios clínicos e revisões sistemáticas têm sido publicadas com conclusões conflitantes sobre o assunto (COSTELLO & EDEN, 2003; HAAS, CARR & ATTIA, 2003; LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003). Isto reflete a grande heterogeneidade da SOMP, levando a critérios de seleção diferentes em diversos trabalhos, o que vai refletir na diferença de resultados entre os vários estudos. Neste sentido, é prudente que todos os trabalhos passem a adotar a classificação do consenso de Rotterdam em 2003 (THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP) para melhor unificação da seleção de pacientes com SOMP. Ainda assim os resultados serão heterogêneos devido aos vários subgrupos de SOMP, com ou sem resistência insulínica, com ou sem obesidade, com ou sem aspecto micropolicístico ovariano, emergentes dos novos critérios.

A maioria dos trabalhos científicos aborda aspectos clínicos relacionados à reprodução, como o a ciclicidade menstrual e a indução de ovulação, com a metformina isoladamente ou em associação com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas (BARBIERI, 2003; HARBONE ET AL., 2003). Nosso trabalho procurou avaliar a melhora clínica referente à redução da gordura abdominal, que reflete o grau de resistência insulínica.

De um modo geral, no que concerne aos aspectos clínicos reprodutivos, os estudos científicos têm mostrado efetividade da metformina em doses de 1.500 a 2.000 mg na melhora da ciclicidade menstrual das pacientes com SOMP, retorno aos ciclos ovulatórios, aumento da resposta a indução da ovulação com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas (COSTELLO &

EDEN, 2003; HAAS, CARR & ATTIA, 2003; LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003). No entanto, alguns pesquisadores recomendam mais prudência na interpretação dos resultados, concluindo que são necessários mais estudos controlados e randomizados, com grupos de pacientes com SOMP criteriosamente selecionados, principalmente no que diz respeito aos efeitos da metformina na gravidez, para que conclusões mais seguras sejam tiradas (HARBONE ET AL., 2003; TANG, GLANVILLE, ORSI ET AL., 2006).

As doses de metformina utilizadas nos trabalhos revisados variam de 850 a 2550 mg por dia, sendo que a maioria dos trabalhos refere-se a doses entre 1500 e 2000 mg por dia (HAAS, CARR & ATTIA, 2003). Nestas doses os efeitos colaterais são descritos como leves, atingindo de 10 a 36% das pacientes, e mais relacionados a sintomas gastrointestinais, geralmente de curta duração e sem interferência no tratamento. O risco de complicações metabólicas graves com a metformina como a acidose metabólica e a hipoglicemia são raros. (SABINO, 2001; NESTLER ET AL., 2002; ARUNA ET AL., 2004).

Não foi esta a realidade que encontramos em estudo piloto realizado na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (dados não publicados), onde encontramos grande frequência de efeitos colaterais gastrointestinais (acima de 80%) com o uso de doses de 1500 a 1700 mg por dia. Desta maneira, optamos por realizar o ensaio clínico com doses mais baixas, no caso 1000 mg dia, no intuito de minimizar os efeitos colaterais e aumentar a aderência ao tratamento.

Em relação ao nosso tamanho amostral, utilizamos para o seu cálculo a média e o desvio padrão da variável razão cintura/quadril (C/Q), considerando que este dado clínico é o mais relevante para o resultado ao qual se propõe nosso estudo, e que seria significativa uma redução de 10% da C/Q no grupo experimental. Desta maneira o cálculo do tamanho amostral determinou um mínimo de sete pacientes por grupo do estudo, sendo que obtivemos treze pacientes no grupo experimental e oito pacientes no grupo controle.

Por limitações próprias ao desenho do estudo sabemos que este cálculo de tamanho de amostra não pode ser extrapolado indiscriminadamente para todas as variáveis estudadas.

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O nosso estudo demonstrou que o uso de metformina na dose de 1.000 mg dia por 90 dias, não alterou de maneira significativa a grande maioria das variáveis antropométricas estudadas, com exceção da circunferência da cintura (CC), que sofreu redução de $91,08 \text{ cm} \pm 2,63$ (média \pm EPM) para $88,65 \text{ cm} \pm 2,91$ ($p = 0,027$), enquanto no grupo controle sofreu redução de $82,00 \text{ cm} \pm 2,41$ para $81,50 \text{ cm} \pm 2,10$ ($p = 0,706$). Este é um dado importante, pois a circunferência da cintura é um ***marcador*** de gordura abdominal (central), e a sua relação com a circunferência do quadril (relação CC/CQ) é um índice que mede a distribuição de gordura, andróide ou ginecóide, sendo o índice antropométrico que tem maior relação com resistência insulínica e resultados cardiovasculares como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (KISSEBAH & KRAKOWER, 1994).

LORD ET AL. (2006) utilizando dose de 1.500 mg por dia de metformina durante 12 semanas em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo em 32 pacientes com SOMP, com IMC médio maior que 33 kg/m^2 (obesas), encontrou redução da circunferência da cintura em ambos os grupos (placebo e metformina), porém sem significância estatística. Em outro ensaio clínico randomizado e com placebo, com 143 pacientes, TANG ET AL. (2006) encontraram redução significativa da circunferência da cintura utilizando 1.700 mg de metformina. Seu grupo de pacientes também apresentava IMC médio maior que 30 kg/m^2 (obesas), enquanto em nosso estudo o IMC médio foi de $27,3 \text{ kg/m}^2$. Em uma revisão sistemática da Cochrane Library (LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003) incluindo 13 ensaios clínicos randomizados, não foram encontradas evidências de alteração da Circunferência da Cintura com uso de metformina.

O peso não se alterou de maneira significativa entre os grupos, apesar de haver diminuído de $67,53 \text{ kg} \pm 3,85$ para $67,05 \text{ kg} \pm 3,93$ no grupo experimental, e aumentado de $57,96 \text{ kg} \pm 2,22$ para $59,68 \text{ kg} \pm 2,06$ no grupo controle. Os ensaios clínicos de LORD ET AL. (2006) e TANG ET AL. (2006), utilizando doses de 1.500 mg e 1.700 mg, respectivamente, também não demonstraram redução significativa de peso com o uso da metformina. GLUECK ET AL. (2006) demonstraram uma perda mantida de 8% do peso corporal durante o uso de 2.550 mg por dia de metformina, **associado com dieta**, por quatro anos. No entanto, apesar de prospectivo, o estudo não teve grupo controle que permitisse comparação estatística, já que a própria dieta como fator isolado poderia também levar a resultado semelhante. A revisão sistemática de 13 ensaios clínicos por LORD ET AL. (2003) não demonstrou evidências de efeito da metformina sobre o peso corporal. Em literatura nacional, a dissertação de mestrado de MACIEL (2000), mostrou redução de peso significativa com metformina 1.500 mg por dia em relação ao placebo em uso por seis meses, apenas nas pacientes não-obesas com SOMP.

O índice de massa corporal (IMC) sofreu redução de $28,65 \text{ kg/m}^2 \pm 1,52$ para $28,52 \text{ kg/m}^2 \pm 1,55$ no grupo experimental, enquanto aumentou de $25,21 \text{ kg/m}^2 \pm 1,12$ para $25,96 \text{ kg/m}^2 \pm 1,07$ no grupo controle. Porém estas mudanças não alcançaram significância estatística entre os grupos. Este dado clínico tem sido exaustivamente estudado nos trabalhos científicos com a metformina, por refletir de maneira mais fidedigna o nível de adiposidade de acordo com a relação entre peso e altura, eliminando assim a dependência do fator constitucional. VELAZQUEZ ET AL. (1994) em um estudo observacional com 1.500 mg ao dia por oito semanas encontraram uma redução significativa do IMC com metformina, assim como ARUNA ET AL (2004) em um estudo não controlado com 1.000 mg por dia. Já os ensaios clínicos randomizados e controlados de NESTLER ET AL. (1998) usando doses de 1.500 mg por dia por oito semanas, MOGHETTI ET AL. (2000) com 1.000 mg dia por seis meses, VANDERMOLEN ET AL. (2001) com 1.500 mg por oito semanas, LORD ET AL. (2006) com 1.500 mg por 12 semanas, e TANG,

GLANVILLE E HAYDEN (2006), além da revisão sistemática de LORD ET AL. (2003), não encontraram diferenças do uso da metformina ou placebo em redução do IMC. Uma revisão sistemática de HARBONE ET AL. (2003) demonstrou pequena, porém significativa redução do IMC com a metformina. Estas diferenças de achados na literatura refletem a heterogeneidade na seleção das pacientes, nas doses utilizadas da medicação, e no tempo de uso.

Nos nossos resultados, a relação cintura/quadril sofreu redução tanto no grupo placebo quanto no grupo experimental, porém não significativa ($p > 0,05$). No entanto, a magnitude de redução foi superior no grupo experimental (2,2%) em relação ao grupo placebo (1,2%). Além disso, a porcentagem de pacientes do grupo experimental com relação C/Q abaixo de 0,85, aumentou de 38,5% no início do tratamento para 61,5% após 90 dias de tratamento, enquanto esta porcentagem não se alterou no grupo controle (87,5%), porém mais uma vez os dados não alcançaram significância estatística. Poderíamos especular que a baixa dose utilizada ou o tempo curto de tratamento contribuíram para este resultado, e que uma alteração nestes parâmetros, seja por aumento da dose ou prolongamento do período de tratamento, levaria a uma redução estatisticamente significativa deste parâmetro. No entanto, em acordo com nossos dados, dois ensaios clínicos recentes, LORD ET AL. (2006) e TANG ET AL. (2006), em doses de 1.500 mg e 1.700 mg de metformina por dia, respectivamente, também não demonstraram alterações significativas de relação C/Q em relação ao grupo placebo. Estes dados foram também confirmados na revisão sistemática de 13 ensaios clínicos de LORD ET AL. (2003).

As pregas cutâneas tricípital, bicipital e inguinal sofreram reduções tanto no grupo experimental quanto no controle, porém sem significância estatística. Não encontramos em nossa revisão de literatura qualquer estudo com uso de metformina e mensuração destas pregas cutâneas, que representam estimativas aproximadas do conteúdo de gordura corporal (FRISANCHO, 1981). LORD ET AL. (2006) estudaram as medidas de distribuição

de gordura corporal através de tomografia computadorizada, em ensaio clínico randomizado com metformina 1.500 mg versus placebo por 12 semanas. Não encontraram diferenças significativas entre os grupos placebo e experimental, apesar da redução de conteúdo tanto de gordura subcutânea como visceral detectada pelo método de imagem.

A área de gordura do braço é um parâmetro mais confiável do que a prega cutânea bicipital ou tricipital para estimação da gordura corporal. Da mesma maneira, a área muscular do braço, reflete as reservas de proteína muscular (FRISANCHO, 1981). Estudos de HIMES ET AL. (1980) avaliam que as áreas de gordura e músculo corporal são melhores parâmetros para estimativa clínica de peso da gordura corporal do que as pregas cutâneas isoladamente. Não encontramos na literatura nenhum trabalho avaliando o efeito da metformina nos parâmetros de área muscular e de gordura do braço. Nosso estudo demonstrou redução na área de gordura e aumento na área muscular do braço, tanto no grupo experimental quanto no grupo controle, porém sem diferença significativa entre os grupos. Podemos especular que o fato de estar participando da pesquisa clínica, fez com que as pacientes do nosso estudo adotassem melhores hábitos dietéticos, independentemente do uso de metformina ou placebo, e que este comportamento tenha refletido nesta pequena redistribuição benéfica de músculo e gordura corporal.

AVALIAÇÃO HORMONAL

As dosagens séricas LH, assim como a relação LH/FSH, estão em geral elevadas em pacientes com SOMP, principalmente se excluídas as pacientes com ovulação recente (FRANKS, 1995). No entanto estes parâmetros têm perdido importância no diagnóstico ou estabelecimento prognóstico da SOMP (THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004). Apesar disso, vários estudos científicos tem mensurado o LH e suas relações com o FSH, já que a resistência

insulínica/hiperinsulinemia é uma das causas do aumento do LH, e a redução daquela alteração através do uso da metformina levaria a quedas nos níveis de LH, podendo repercutir em queda da produção androgênica (BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004).

Em nosso estudo os valores médios de LH e FSH sofreram redução não significativa no grupo experimental, de 10,48 mUI/mL \pm 1,32 para 10,40 mUI/mL \pm 1,50 e 4,78 mUI/mL \pm 0,61 para 4,23 mUI/mL \pm 0,66, respectivamente. No grupo controle, os valores de LH e FSH sofreram aumentos, de 11,11 mUI/mL \pm 1,67 para 11,78 mUI/mL \pm 2,47 e 4,90 mUI/mL \pm 0,63 para 5,27 mUI/mL \pm 0,27, respectivamente. Apesar das tendências opostas nos dois grupos, que podem sinalizar um efeito positivo do tratamento, os resultados não alcançaram significância estatística ($p > 0,05$). VELAZQUEZ (1994) em seu estudo observacional de 26 pacientes em uso de 1.500 mg de metformina por oito semanas encontrou também redução dos níveis de LH e aumento do FSH, tendo a diferença alcançada significância estatística. ARUNA ET AL. (2004) encontrou redução significativa do LH e aumento do FSH, porém seu estudo não tinha grupo controle para comparação.

As dosagens séricas de TSH não sofreram alterações significativas nos grupos controle ou experimental. Em relação a Prolactina, houve um aumento significativo no grupo experimental após 90 dias de tratamento, aumentando de 16,14 \pm 2,03 ng/ml para 17,30 \pm 2,50 ng/ml ($p = 0,019$). Porém os níveis permaneceram dentro dos parâmetros normais (até 30 ng/ml). ARUNA ET AL. (2004) em seu estudo não-controlado não detectou mudança nos níveis séricos de prolactina em 41 pacientes tratadas com 1.000 mg de metformina por 6 meses.

AVALIAÇÃO METABÓLICA

Os distúrbios metabólicos associados à SOMP têm relação direta com sua fisiopatogenia, notadamente a resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, e ainda podem ser fontes de complicações cardiovasculares a longo prazo, notadamente as alterações do metabolismo lipídico (Colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos) e do inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1). Estes distúrbios tornam os pacientes com SOMP como de risco elevado para intolerância à glicose, Diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Portanto, a reversão destes fatores metabólicos deletérios, através de medidas físico-dietéticas para redução de peso e uso de substâncias sensibilizantes à insulina (metformina) é ponto fundamental na terapêutica atual da SOMP, como tratamento e prevenção (NESTLER ET AL., 2002; BEN-HAROUSH, YOGEV & FLISCH, 2004; ONG, THEODORU & LEDGER, 2006).

O diagnóstico clínico de resistência insulínica ainda é controverso pela variabilidade individual e interexames de cada paciente, sendo que o padrão-ouro em nível de pesquisa é o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (DUNAIF, 1997). Do ponto de vista prático, a maioria dos estudos utilizam medidas mais simples como a dosagem da insulina de jejum, a relação insulina/glicose de jejum, ou a área sob a curva insulina-glicose (KISSEBAH E KRAKOVER, 1994; LORD ET AL., 2006)

Utilizamos como parâmetro clínico para estimar a resistência insulínica em nossas pacientes o teste de sobrecarga de glicose com 75 g via oral, com medição da glicemia após 2 horas, por sua boa correlação com a resistência insulínica, adotando como valor normal ≤ 140 ng/dL, intolerância à glicose níveis entre 140 e 200 ng/dL, e diabetes mellitus com níveis superiores a 200 ng/dL (EHRMANN ET AL., 1999).

Dentre os parâmetros metabólicos avaliados em nosso estudo, apenas a glicemia de jejum sofreu redução significativa com o tratamento com metformina, tendo se reduzido de $102,00 \text{ mg/dL} \pm 1,95$ para $93,54$

mg/dL \pm 1,84 ($p = 0,003$). No entanto este parâmetro parece não ter boa correlação clínica com a resistência insulínica (EHRMANN ET AL., 1999). Os valores de glicemia após 2 horas de sobrecarga com 75 g de glicose oral (GLIC2h), e o perfil lipídico com o colesterol (COL) e triglicerídeos (TGR), não sofreram alterações significativas com o tratamento, apesar de todos os três parâmetros terem sofrido redução no grupo experimental, enquanto apenas GLIC2h e COL diminuíram no grupo controle.

VELAZQUEZ ET AL. (1994) em estudo observacional com dose de 1.500 mg, não encontraram redução significativa no perfil lipídico, mas observou redução dos níveis de insulina de jejum. Em estudos clínicos randomizados e controlados por placebo, NESTLER ET AL. (1998) e VANDERMOLEN ET AL. (2001) não detectaram alterações da insulina plasmática de jejum, enquanto GLUECK ET AL. (1999) e MOGHETTI ET AL (2000) obtiveram reduções significativas da insulina no grupo com metformina. LORD ET AL. (2006) em outro ensaio clínico randomizado e controlado, não detectou variações significativas com uso de metformina 1.500 mg na resistência insulínica (através da relação entre insulina e glicose de jejum), mas encontrou reduções significativas no grupo metformina do COL e LDL-colesterol.

PREMOLI ET AL. (2000) sugerem que as alterações de perfil lipídico na SOMP estão relacionadas apenas à obesidade, e não à patologia em si. Neste sentido, a melhora metabólica com a metformina estaria relacionada a sua capacidade de auxiliar na perda de peso, ou redistribuição de gordura corporal (EHRMANN ET AL., 1997; NORMAN ET AL., 2002). Em dissertação de mestrado de SABINO (2000), um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, com utilização de metformina 1.700 mg por dia por três meses, mostrou redução significativa dos níveis de insulina e resistência insulínica no grupo experimental, e redução não significativa do colesterol.

Na revisão Cochrane (LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003) a avaliação de 13 ensaios clínicos randomizados, dos quais dez eram duplo-cegos,

mostrou efeito significativo da metformina em reduzir a insulina de jejum e o LDL-colesterol, mas sem efeito significativo no colesterol total.

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA OVARIANA

O aspecto micropolicístico do ovário não é exclusivo das pacientes com SOMP, podendo ocorrer em qualquer situação de anovulação com gonadotrofinas normais, ou em até 25% de pacientes ovulatórias (FRANKS, 1995). Os mais recentes critérios diagnósticos de SOMP têm devolvido importância ao aspecto morfológico ovariano na definição da síndrome. Considera-se importante o aumento de volume ovariano (maior que 10 cm³), e a presença de doze ou mais folículos com 2 a 9 mm de diâmetro, em pelo menos um dos ovários (THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004).

Nosso estudo não demonstrou melhora significativa do aspecto morfológico do ovário, avaliado pelo volume ovariano e pelo número de folículos menores que 10mm, com o uso da metformina, tendo estes parâmetros apresentado aumento em seus valores ao final do tratamento, tanto no grupo experimental como no grupo controle.

Em um estudo prospectivo não controlado, utilizando 1.000 mg de metformina ao dia por seis meses, ARUNA ET AL. (2004) encontrou-se reduções significativas no volume médio ovariano, espessura do estroma e número médio de folículos. Poderíamos supor que, já que a dose foi semelhante, o tempo mais curto de administração da droga em nosso estudo (três meses) contribuiu para a ausência de alterações morfológicas ovarianas em nossas paciente. Por outro lado, a ausência de um grupo controle no estudo de ARUNA ET AL. (2004) limita a validade dos seus achados.

Em recente comunicação, em fase de publicação, de BAYRAK ET AL. (2007), os autores encontraram uma diminuição significativa no número de folículos antrais ($38,8 \pm 19,3$ para $23,1 \pm 7,4$), após uma semana de uso de metformina na dose de 850 mg por dia, além de uma redução também significativa na avaliação de resistência insulínica (relação glicose/insulina). Concluíram que a terapia com metformina em baixas doses melhora a resistência insulínica e morfologia ovariana em pacientes com SOMP. No entanto, o estudo tem amostra pequena, com apenas 10 pacientes, e não tem grupo controle.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nossa avaliação clínica das pacientes limitou-se ao estudo da ciclicidade menstrual e efeitos colaterais. Por motivos operacionais e pelo curto tempo de duração do estudo, apenas três meses, não foi possível avaliar outros dados clínicos como a ovulação e/ou gravidez, e desta maneira as pacientes foram orientadas para métodos contraceptivos de barreira durante o período do estudo, e estas variáveis não foram mensuradas.

Durante os 90 dias de tratamento ocorreram em média 1,54 e 1,57 ciclos por paciente nos grupos experimental e controle, respectivamente, diferença não significativa. Nosso estudo é limitado na avaliação deste parâmetro pela ausência de dados fidedignos em relação a ciclicidade menstrual prévia das pacientes, apesar de todas serem oligomenorreicas ou amenorreicas, e devido ao curto período de acompanhamento. No entanto, a persistência de ciclos de intervalos aproximados de 60 dias ao final do estudo, demonstra pouca efetividade do tratamento neste parâmetro.

Em literatura, a enorme maioria dos estudos demonstra melhora da ciclicidade menstrual com uso da metformina em pacientes com SOMP. Em estudos observacionais, VELAZQUEZ ET AL. (1994) encontraram 27% de

retorno a ciclicidade menstrual nas pacientes em uso de 1.500 mg de metformina, enquanto GLUECK ET AL. (1999), com doses de 1.500 a 2.550 mg, encontraram até 91% de retorno a ciclos regulares. ESSAH ET AL. (2006) em estudo retrospectivo, sem grupo controle, com doses de 2.000 mg de metformina em 105 pacientes, concluíram que o uso da droga por até seis meses levou a normalização do ciclo menstrual em 55% das pacientes, enquanto o uso maior do que seis meses levou à regularização do ciclo em 77% das pacientes.

Em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, NESTLER ET AL. (1998), com dose de 1.500 mg, encontraram 34% de ovulação e regularização do ciclo no grupo experimental contra 4% no grupo controle, enquanto MOGHETTI ET AL. (2000), com dose de 1.000 mg, encontraram melhora em 50% das pacientes em uso da droga.

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, realizadas por COSTELLO ET AL. (2003), HAAS ET AL. (2003) e BARBIERI ET AL. (2003), assim como a meta-análise de LORD ET AL. (2003) confirmam a efetividade da metformina na melhora da ciclicidade menstrual das pacientes tratadas.

Os efeitos colaterais são, de um modo geral, pouco estudados nos trabalhos científicos revisados, talvez pela segurança já estabelecida de uso da droga em pacientes diabéticas não-insulino dependentes. A maioria dos estudos que se referem a este aspecto do tratamento relata efeitos gastrintestinais leves (náuseas, diarreia, dores abdominais e alterações de paladar), atingindo de 10 a 25% das pacientes, **dose-dependentes**, limitados às primeiras semanas de uso, e que não interferem no tratamento. Estes efeitos poderiam ser minimizados com a tomada da medicação às refeições, e pelo aumento gradual da dose (MOGHETTI ET AL., 2000; BEN-HAROUSH, YOGEV & FISCH, 2004; ESSAH ET AL., 2006). Na revisão sistemática e meta-análise da Cochrane (LORD, FLIGHT & NORMAN, 2003), a metformina provocou náuseas, vômitos ou outros distúrbios gastrintestinais cerca de 4 vezes mais do que o placebo. Em sua dissertação de mestrado, SABINO

(2000) encontrou 36% das pacientes relatando efeitos colaterais leves, que melhoraram após a primeira semana de tratamento.

MOLL ET AL. (2006) em ensaio clínico randomizado, utilizando doses de 2.000 mg de metformina, relataram 16% de descontinuação do tratamento por efeitos colaterais entre 111 pacientes em uso de citrato de clomifeno associado a metformina, enquanto apenas 4% das pacientes do grupo citrato de clomifeno associado ao placebo descontinuaram a terapia.

Em nosso estudo, 92,31% das pacientes do grupo experimental e 71,43% das pacientes do grupo controle referiram algum efeito colateral, diferença esta não significativa. Os mais comuns foram as náuseas, cefaléia e diarreia no grupo experimental, e as tonturas, cefaléia e diarreia no grupo controle. Chama a atenção a grande prevalência de sintomas colaterais em nossas pacientes, em ambos os grupos, e o achado clínico de cefaléia e tonturas, que ao contrário dos efeitos gastrintestinais, não são relatados nos estudos clínicos revisados. Estes dois sintomas clínicos são muito inespecíficos, podendo ser manifestações de grande número de alterações orgânicas, ou mesmo apenas psicossomáticas. Neste sentido, a ansiedade das pacientes em participar de um estudo clínico pode ter contribuído para este achado. Temos que considerar também que a avaliação foi realizada por questionamento objetivo, o que pode ter sugestionado positivamente a paciente no relato de efeitos colaterais.

Considerando apenas os efeitos colaterais importantes (graves), que levaram a alterações temporárias de posologia, estes foram relatados por apenas 23% das pacientes do grupo experimental, e por nenhuma paciente do grupo controle. Mesmo nestes casos não houve nenhuma interrupção ou abandono de tratamento, mostrando que a dose de 1.000 mg apresenta tolerabilidade razoável, e pode ser usada em longo prazo em nossa amostra populacional.

Por fim, a questão importante a ser respondida na análise deste estudo é se o uso de doses mais elevadas, com risco de perdas de

seguimento pelo aumento dos efeitos colaterais, ou o aumento do tempo de uso da dose estudada, levariam a alterações mais significativas dos parâmetros antropométricos com maior poder de predição de alterações metabólicas, como a relação C/Q.

Apesar das revisões sistemáticas dos trabalhos científicos com metformina apontarem favoravelmente para o uso da substância na redução da resistência insulínica das pacientes, regularização dos ciclos menstruais e melhora da função ovulatória, ainda existe uma heterogeneidade grande entre os estudos pela própria natureza multifatorial e multifacetada da SOMP. Neste sentido são importantes mais ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, uniformizando os critérios de seleção pelo consenso atual, para sedimentar a evidência disponível e esclarecer o papel da metformina em pontos ainda mal definidos, tais como o auxílio na redistribuição de gordura corporal, auxílio na perda de peso, melhora na fertilidade das pacientes, e a redução de complicações gravídicas nas usuárias de metformina.

6 CONCLUSÕES

1. A metformina em doses de 1.000 mg por um período de 90 dias em pacientes com SOMP levou a redução significativa apenas na circunferência da cintura, não alterando significativamente os demais parâmetros antropométricos.

2. Em relação aos parâmetros metabólicos de houve redução significativa apenas na glicemia de jejum das pacientes do grupo experimental, variável que tem fraca correlação com a resistência insulínica. Não houve alteração no teste de tolerância à glicose com 75 g com o tratamento.

3. O Colesterol total e os triglicerídeos não se alteraram significativamente.

4. Não houve redução significativa de volume ovariano ou do número de folículos antrais.

5. A dose de 1.000 mg mostrou-se tolerável pelas pacientes. Apesar da alta prevalência de efeitos colaterais relatados, em nenhum caso houve suspensão do uso da droga ou abandono do tratamento por este motivo.

Nosso estudo sofreu limitações operacionais que levaram, inclusive pelo curto tempo de acompanhamento, a ausência de obtenção de dados clínicos mais relevantes relacionados aos ciclos menstruais e ovulação.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ADASHI, E. Y. Ovulation induction: clomiphene citrate. in: ADASHI, E. Y.; ROCK, J. A.; ROSENWAKS, Z., eds. **Reproductive endocrinology, surgery, and technology**. Philadelphia: Lippincot-Raven, p. 1181-1206, 1996.

ANTTILA, L.; KARJAL, K.; PENTILLA, R. A.; RUUTIAINEN, K.; EKBLAD, U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. **Obstet Gynecol**, vol. 2, p. 13-16, 1998.

ARUNA, J.; MITTAL, S.; KUMAR, S.; MISRA, R.; DADHWAL, V.; VIMALA, N. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. **Intl J Gynecol Obst**, v. 87, p. 237-241, 2004.

BAILEY, C. J.; TURNER, R. C. Metformin. **N Engl J Med**, v. 334, p.574-579, 1996.

BAYRAK, A.; TERBELL, H.; URWITZ-KANE, R.; MOR, E.; STANCZYK, F. Z.; PAULSON, R. J. Acute effects of metformin therapy include improvement of insulin resistance and ovarian morphology (article in press). Disponível em <http://www.fertstert.org/article/PIIS0015028206043937/abstract>. Acessado em 15 jan. 2007.

BALEN, A. H. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. **Hum Reprod**, v. 10; p. 2107-2111; 1995.

BARBIERI, R. L. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol**, v. 101, p.785-793, 2003.

BARBIERI, R. L.; SMITH, S.; RYAN, K. J. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. **Fertil Steril**, v. 50, p. 197-212, 1988.

BAYSAL, B.; BATUKAN, M.; BATUKAN, C. Biochemical and body weight changes with metformin in polycystic ovary syndrome. **Clin Exp Obstet Gynecol**, v. 28; p. 212-214; 2001.

BEN-HAROUSH, A.; YOGEV, Y.; FISCH, B. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. **Eur J Ob Gyn Reprod Biol**, v. 115, p. 125-133, 2004.

BLOOMGARDEN, Z. T.; FUTTERWEIT, W.; PORETSKY, L. Use of insulin-sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. **Endocr Pract**, v. 7, n. 4, p. 279-286, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe epidemiológico do SUS**. Suplemento 3. Ano V, n. 2, Brasília: **Fundação Nacional de Saúde**, 1996.

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

CLARK, A. M. ; LEDGER, W.; GALLETLY, C.; TOMLINSON, L.; BLANEY, F.; WANG, X.; et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. **Hum Reprod**, v. 10, p. 2705-2712, 1995.

CONWAY, G. S; AGRAWAL, R.; BETTERIDGE, D. J.; JACOBS, H. S. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol**, v. 37, p. 119-125, 1992.

COSTELLO, M. F.; CHAPMAN, M.; CONWAY, U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, v. 21, p. 1387-1399, 2006.

COSTELLO, M. F.; EDEN, J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 79, n. 1, p. 1-13, 2003.

DALE, P. O.; TANBO, T.; HAUG, E.; ABYHOLM, T. The impact of insuline resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. **Human Reprod**, v. 13, p. 567-570, 1998.

DONESKY, B. W.; ADASHI, E. Y. Ovulation induction: surgical approaches. in: ADASHI, E.Y.; ROCK, J. A.; ROSENWAKS, Z., eds. **Reproductive endocrinology, surgery, and technology**. Philadelphia: Lippincot-Raven, p. 1237-1256, 1996.

DAHLGREN, E.; JOHANSSON, S.; LINDSTEDT, G. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow up focusing on natural history and circulating hormones. **Fertil Steril**, v. 57, p. 505-513, 1992.

DESPRES, J. P.; LEMIEUX, I.; PRUD'HOMME, D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. **BMJ**, v. 322, p. 716-720, 2001.

DUBOURDIEU, S.; CHARBONNEL, B. Ovarios poliquisticos y quistes funcionales del ovario. in: **Encycl. Méd. Chir**. Paris-France :Editions Techniques, tomo 1, n. 133-A-10, 1993.

DUNAIF, A. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. **The Endocrinologist**, v. 2, p. 248-260, 1992.

DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. **Endocrinol Rev**, v. 18, n. 6, p. 774-800, 1997.

DUNAIF, A.; SEGAL, K. R.; SHELLEY, D. R.; GREEN, G.; DORBRJANSKY, A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 38; p. 1165-1174, 1989.

DUNAIF, A.; XIA, J.; BOOK, C. B.; SCHENKER, E.; TANG, Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblast and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Invest**, v. 96, p. 801-810, 1995.

EHRMANN, D. A.; BARNES, R. B.; ROSENFELD, R. L.; CAVAGHAN, M. K.; IMPERIAL, J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diab Care**, v. 22, p. 141-146, 1999.

EHRMANN, D. A; CAVAGHAN, M. K; IMPERIAL, J.; STURIS, J.; ROSENFELD, R. L; POLONSKY, K. S. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, p. 524-530, 1997.

EHRMANN, D. A.; ROSENFELD, R. L.; BARNES, R. B. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. **N Engl J Med**, v. 327, p. 157-162, 1992.

EISENHARDT, S.; SCHWARZMANN, N.; HENSCHER, V.; GERMEYER, A.; von WOLFF, M.; HAMANN, A. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, p. 946-952, 2006.

ESSAH, P. A.; APRIDONIDZE, T.; IUORNO, M. J.; NESTLER, J. E. Effects of short term and long term metformin treatment on menstrual ciclicity in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 86, n. 1, p-230-232, 2006.

EVANS, D. J.; BARTH, J. H.; BURKE, C.W. Body fat topography in women with androgen excess. **Int J Obesity**, v. 12, p. 157-162, 1988.

FARQUHAR, C. M.; WILLIAMSON, K.; BROWN, P. M.; GARLAND, J. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, v. 19, p. 1110-1115, 2004.

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

FRANKS, S.; HAMILTON-FAIRLEY, D. Ovulation Induction: Gonadotropins. In: ADASHI, E. Y.; ROCK, J. A.; ROSENWAKS, Z., eds. **Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology**. Philadelphia: Lippincot-Raven, p. 1207-1223, 1996.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assesement of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, n. 11, p. 2540-2545, 1981.

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

GJONNAESS, H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovarian syndrome. **Fertil Steril**, v. 69, p. 697-701, 1998.

GLUECK, C. J.; AREGAWI, D.; AGLORIA, M.; WINIARSKA, M.; SIEVE, L.; WANG, P. Sustainability of 8% weight loss, reduction of insulin resistance, and amelioration of atherogenic-metabolic risk factors over 4 years by metformin-diet in women with polycystic ovary syndrome. **Metab Clin Experim**, v.55, p. 1582-1589, 2006.

GLUECK, C. J.; PHILLIPS, H.; CAMERON, D.; SIEVE-SMITH, L.; WANG, P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. **Fertil Steril**, v. 75, n. 1, p. 46-52, 2001.

GLUECK, C. J.; WANG, P.; FONTAINE, R.; TRACY, T.; SIEVE-SMITH, L. Metformin induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. **Metabolism**, v. 48, p. 511-519, 1999.

GLUECK, C. J.; WANG, P.; KOBAYASHI, S.; PHILLIPS, H.; SIEVE-SMITH, L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 77, p. 520-525, 2002.

GREENBLATT, R. B. Chemical induction of ovulation. **Fertil Steril**, v. 12, p. 402, 1961.

HAAS, D. A.; CARR, B. R.; ATTIA, G. R. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 79, n. 3, p. 469-481, 2003.

HARBONE, L.; FLEMING, R.; LYALL, H.; NORMAN, J.; SATTAR, N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. **Lancet**, v. 361, p. 1-8, 2003.

HIMES, J. H.; ROCHE, A. F.; WEBB, P. Fat areas as estimates of total body fat. **Am J Clin Nutr**, v. 33, p. 2093-2100, 1980.

HUBER-BUCHOLZ, M. M.; CAREY, D. G. P.; NORMAN, R. J. Restoration of reproductive potencial by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 1470-1474, 1999.

IUORNO, M. J.; NESTLER, J. E. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. **Obst Ginecol Clin North Am**, v. 28, n. 1, p. 153-164, 2001.

JAKUBOWICZ, D. J.; IUORNO, M. J.; JAKUBOWICZ, S.; ROBERTS, K. A.; NESTLER, J. E. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 2, p. 524-529, 2002.

JAKUBOWICZ, D. J.; SEPALLA, M.; JAKUBOWICZ, S.; RODRIGUEZ-ARMAS, O.; RIVAS-SANTIAGO, A.; KOISTINEN, H. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhance uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 1126-1133, 2001.

KHAN, C. R.; FLIER, J. S.; BAR, R. S.; ARCHER, J. A.; GORDEN, P.; MARTIN, M. M.; ROTH, J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. **N Engl J Med**, v. 249, p. 739-745, 1976.

KISSEBAH, A. H.; KRAKOWER, G. R. Regional adiposity and morbidity. **Physiological Reviews**, v. 74, n. 4, p. 761-811, 1994.

KNOWLER, W. C.; BARRET-CONNO, E.; FOWLE, S. E.; HAMMAN, R. F.; LACHIN, J. M.; WALKER, E. A. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. **N Engl J Med**, v. 346, p. 393-403, 2002.

KOUSTA, E.; CELA, E.; LAWRENCE, N.; PENNY, A.; MILLAUER, B.; WHITE, D. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. **Clin Endocrinol**, v. 53, p. 501-507, 2000.

LANHAM, M. S. M.; LEOVIC, D. I.; DOMINO, S. E. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. **Intl J Gynecol Obstet**, V. 95, p. 236-241, 2006.

LEFEBVRE, P.; BRINGER, J.; RENARD, E.; BOULET, F.; CLOUET, S.; JAFFIOL, C. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. **Hum Reprod**, v. 12, s. 1, p. 72-81, 1997.

LOBO, R. A.; GYSLER, M.; MARCH, C. M.; GOEBELSMANN, U.; MISHEL, D. R. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. **Fertil Steril**, v. 37, p. 168-174, 1982.

LORD, J.; THOMAS, R.; FOX, B.; ACHARYA, U.; WILKIN, T. The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome – a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **BJOG**, v. 113, p. 817-824, 2006.

LORD, J.; WILKIN, T. Polycystic ovary syndrome and fat distribution: the central issue ?. **Hum Fertil**, v. 5, p. 67-71, 2002.

LORD, J. M.; FLIGHT, I. H.; NORMAN, R. J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, CD003053, 2003.

MACIEL, G. A. R. **Tratamento da síndrome dos ovários micropolicísticos com metformina: avaliação dos resultados clínicos e laboratoriais. 2000.** Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

MANSFIELD, R.; GALEA, R.; BRINCAT, M.; HOLE, D.; MASON, H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. **Fertil Steril**, v. 79, n. 4, p. 956-962, 2003.

MATTHAEI, S.; HAMANN, A.; KLEIN, H. H. Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes. **Diabetes**, v. 40, p. 850-857, 1991.

MOGHETTI, P.; CASTELLO, R.; NEGRI, C.; TOSI, F.; PERRONE, F.; CAPUTO, M.; ZANOLIN, E.; MUGGEO, M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 1, p. 139-146, 2000.

MOLL, E.; BOSSUYT, P. M. M.; KOREVAAR, J.C.; LAMBALK, C. B.; VAN DER VEEN, F. Effects of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial. **BMJ**, v. 332, p. 1485-1489, 2006.

MORAN, C.; AZZIZ, R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 28, n. 1, p. 63-75, 2001.

MORIN-PAPUNEN, L. C.; VAUHKONEN, I.; KOIVUNEN, R. M.; RUOKONEN, A.; MARTIKAINEN, H. K.; TAPANAINEN, J. S. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 9, p. 3161-3168, 2000.

MURAKAWA, H.; HASEGAWA, I.; KURABAYASHI, T.; TANAKA, K. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory response to clomiphene citratem. **J Reprod Med**, v. 44, p. 23-27, 1999.

NAHUM, R.; THONG, K. J.; HILLIER, S. G. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. **Hum Reprod**, v. 10, p. 75-81, 1995.

NESTLER, J. E. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?. **Hum Reprod**, v. 17, p. 1950-1953, 2002.

NESTLER, J. E.; JAKUBOWICZ, D. J.; EVANS, W. S.; PASQUALI, R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v. 338, p. 1876-1880, 1998.

NESTLER, J. E.; STOVALL, D.; AKTHER, B. S.; IUORNO, M. J.; JAKUBOWICZ, D. J. Strategies for the use of insuline-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 77, n. 2, p. 209-216, 2002.

NORMAN, R. J.; DAVIES, M. J.; LORD, J.; MORAN, L.J. The role of lifestyle modification in polycystic ovary stndrome. **Trends Endocrinol Metab**, v. 13, p. 251-257, 2002.

NORMAN, R. J.; KIDSON, W. J.; CUNEO, R. C.; ZACHARIN, M. R. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. **Med J Aust**, v.174, n. 11, p. 580-583, 2001.

O'MEARA, N. M.; BLACKMAN, J. D.; EHRMAN, D. A.; BARNES, R. B.; JASPEN, J. B.; ROSENFELD, R. L. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 76, p. 1241-1247, 1993.

ONG, K. J.; THEODORU, E.; LEDGER, W. Long-term consequence of polycystic ovarian syndrome. **Cur Ob Gyn**, v. 16, p. 333-336, 2006.

POLSON, D. W.; WADSWORTH, J.; ADAMS, J.; FRANKS, S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. **Lancet**, v. 1, p. 870-872, 1988.

PORETSKY, L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. **Endocrinol Rev**, v. 12, p. 3-13, 1991.

PREMOLI, A. C. G.; MOURA, M. D.; FERRIANI, R. A. Lipid profile in patients with polycystic ovary syndrome. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 22, n. 2, p. 89-94, 2000.

PUGEAT, M.; DUCLUZEAU, P.H. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. **Drugs**, v. 58, s. 1, p. 41-46, 1999.

REIS, R. M.; ÂNGELO, A. G.; ROMÃO, G. S. Can polycystic ovary syndrome interfere with the outcome of in vitro fertilization ?. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 26, n. 9, p. 727-733, 2004.

RUDERMAN, N.; CHISHOLM, D.; PI-SUNYER, X.; SCHNEIDER, S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. **Diabetes**, v. 47, p. 699-713, 1998.

SABINO, S. M. **Avaliação do uso da metformina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários micropolicísticos. 2001.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SEALE, F. G.; ROBINSON, R. D.; NEAL, G. S. Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome. A

report of three cases. **J Reprod Med**, v. 45, n. 6, p. 507-510, 2000.

SILLS, E. S.; PERLOE, M.; PALERMO G. D. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 91, n. 2, p. 135-141, 2000.

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

STUMVOLL, M.; NURJHAN, N.; PERRIELLO, G.; DAILEY, G.; GERICH, J. E. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, v. 333, p. 550-554, 1995.

TANG, T.; GLANVILLE, J.; HAYDEN, C. J.; WHITE, D.; BARTH, J. H.; BALEN, A. H. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. **Hum Reprod**, v. 21, p. 80-89, 2006.

TANG, T.; GLANVILLE, J.; ORSI, N.; BARTH, J. H.; BALEN, A.H. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. **Hum Reprod**, v. 21, p. 1416-1425, 2006.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod**, v. 19, n. 1, p. 41-47, 2004.

TUOMILEHTO, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J. G. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. **New Engl J Med**, v. 344, p. 1343-1350; 2001.

VANDERMOLEN, D. T.; RATTS, V. S.; EVANS, W. S.; STOVALL, D. W.; KAUMA, S. W.; NESTLER, J. E. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. **Fertil Steril**, v. 75, n. 2, p. 310-315, 2001.

VELAZQUEZ, E. M.; MENDOZA, S.; HAMER, T. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. **Metabolism**, v. 43, p. 647-654, 1994.

WALTON, C.; GODSLAND, I. F.; PROUDLER, A. J.; FELTON, C. V.; WYNN, V. Effect of body mass index and fat distribution on insulin sensitivity, secretion, and clearance in nonobese healthy men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 75, p. 170-175, 1992.

WHO. Measuring obesity classification and description of anthropometric data. In: WHO, editor. Euri/CP/NUT. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1988.

WILD, S.; PIERPOINT, T.; McKEIGUE, P.; JACOBS, H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow up: a retrospective cohort study. **Clin Endocrinol**, v. 52, p. 595-600, 2000.

WILLIS, D. S.; WATSON, H.; MASON, H. D.; GALEA, R.; BRINCANT, M.; FRANKS, S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, p. 3984-3991, 1998.

WOLLEN, N.; BAILEY, C. J. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. **Biochem Pharmacol**, v. 37, p. 4353-4358, 1988.

YARALI, H.; YILDIZ, B. O.; DEMIROL, A.; ZEINELOGLU, H. B.; YIGIT, N.; BUKULMEZ, O. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. **Hum Reprod**, v. 17, p. 289-294, 2002.

YEN, S. S. C. The Polycystic Ovary Syndrome – a contemporary overview. in: ADASHI, E. Y.; ROCK, J. A.; ROSENWAKS, Z., eds. **Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology**. Philadelphia: Lippincot-Raven, p. 1117-1126, 1996.

ZHANG, L.; RODRIGUEZ, H.; OHNO, S; MILLER, W. L. Serine phosphorylation of human P450c17 increase 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 92, p. 106-119, 1995.

8 REFERÊNCIAS NORMATIVAS

DUARTE, E. N.; NEVES, D. A. B.; SANTOS, B. L. O. **Manual técnico para realização de trabalhos monográficos: dissertações e teses**, 4. ed. João Pessoa, PB: Editora Universitária/UFPB, 2001. 94p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Sistema de Biblioteca. **Guia para normatização de trabalhos acadêmicos de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)**. Fortaleza, 2003.

APÊNDICE A

CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Eu, _____

_____, **declaro que fui completamente orientada e esclarecida pelos médicos do ambulatório de infertilidade da MEAC – UFC sobre os quesitos a seguir :**

1. Sou portadora de uma alteração clínica conhecida como SOMP (Síndrome dos ovários micropolicísticos) que causa falta de ovulação e dificuldade para obtenção de gravidez.
2. O tratamento usual para esta patologia é com o Citrato de Clomifeno (CLOMID), que em geral dá bons resultados, mas não altera a situação clínica hormonal e metabólica em que me encontro.
3. Há uma nova droga que vem sendo testada, a Metformina, que além de resultados semelhantes ao CC em termos de ovulação e gravidez, parece melhorar as alterações hormonais e clínicas da síndrome.
4. Já há vários trabalhos mostrando eficácia da nova droga, no entanto, vários outros precisam se realizados para se estabelecer definitivamente o uso do produto.
5. Existe um estudo em andamento no ambulatório de infertilidade da MEAC onde as pacientes recebem gratuitamente um dos tratamentos (metformina ou placebo), sem saberem de qual se trata, e são acompanhadas de perto por três meses pelos médicos para avaliação dos resultados.
6. Estou ciente de que receberei medicação identificada para ser tomada exatamente nos dias indicados pelos pesquisadores, e precisarei voltar com 45 e 90 dias à MEAC para acompanhamento médico e realização de medidas corporais, exames sangüíneos laboratoriais, e ultrassonográficos. Estes retornos acontecerão por meios próprios.
7. As medicações utilizadas no estudo têm efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dores de cabeça, que em geral são mais incômodos no início do

tratamento, assim como risco pequeno de hipoglicemia (queda dos níveis de glicose no organismo). Fui orientada sobre estes efeitos colaterais e como agir caso os apresente. A qualquer momento terei liberdade para relatar os efeitos adversos para os pesquisadores.

8. Durante o estudo receberei assistência médica dos coordenadores do projeto, Dr. Medeiros e Dr. Fábio Eugênio, e de todos os médicos do setor de Ginecologia e Infertilidade da MEAC. O atendimento será realizado no ambulatório, e em casos de urgência poderei contactá-los através dos telefones 288-8500 (Dr. Medeiros) ou 9983.2221 (Dr. Fábio Eugênio)
9. Todas as informações e dados obtidos sobre a minha pessoa serão mantidos no mais absoluto anonimato, e fui assegurada de que estes dados serão tratados de forma sigilosa e com finalidades exclusivamente científicas.
10. Em qualquer momento da realização do estudo, através de comunicação verbal ou escrita e por motivos devidamente explicados aos pesquisadores, poderei abandonar a pesquisa sem qualquer ônus para o meu acompanhamento no ambulatório de infertilidade da MEAC.

Declaro que li e entendi completamente todos os termos deste consentimento informado, e concordo em participar do estudo clínico descrito por minha livre e espontânea decisão.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

PACIENTE

MÉDICO ASSISTENTE

APÊNDICE B

FICHA CLÍNICA

1. IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ PT _____

DN: _____ / _____ / _____ Id: _____ CÓDIGO:

END: _____

TEL: _____

DATA DE ADMISSÃO: _____ / _____ / _____

AMENORRÉIA S () N () INFERTILIDADE S () N ()

CICLO MENSTRUAL _____ DIAS UR _____ / _____ / _____

2. AVALIAÇÃO HORMONAL

	INICIAL	90 DIAS
FSH	_____	_____
LH	_____	_____
PROLACTINA	_____	_____
TSH	_____	_____

3. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

	INICIAL	90DIAS	OBS
ALTURA m	_____		
PESO kg _____	_____	_____	
IMC kg/m² _____	_____	_____	
PCT mm _____	_____	_____	
PCS mm _____	_____	_____	
PCI mm _____	_____	_____	
CB cm _____	_____	_____	
CC cm _____	_____	_____	
CQ cm _____	_____	_____	

AB cm2	_____	_____

AMB cm2	_____	_____

AGB cm2	_____	_____

4. AVALIAÇÃO CLÍNICA

INICIAL	90 DIAS
----------------	----------------

GLICEMIA JEJUM	_____

GLICEMIA 2h com 75 g glicose	_____

COLESTEROL TOTAL	_____

TRIGLICERÍDEOS	_____

5. SEGUIMENTO CLÍNICO

45 DIAS

TOMADA DA MEDICAÇÃO :

MENSTRUACÃO (DATAS) :

- **EFEITOS COLATERAIS:**

NÁUSEAS

CEFALÉIA

DIARRÉIA

TONTURAS

OUTROS

90 DIAS

TOMADA DA MEDICAÇÃO :

MENSTRUACÃO (DATAS) :

- **EFEITOS COLATERAIS:**

NÁUSEAS

CEFALÉIA

DIARRÉIA

TONTURAS

OUTROS

6. AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA OVARIANA

	INICIAL	90 DIAS
VOLUME cm³	_____	_____
FOLÍCULOS < 10 mm (qte)	_____	_____