



FACULDADE DE TECNOLOGIA E CIÊNCIAS - UNIFTC
COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA

TASSIO BRITO

TAISE SILVA

ROSINETE MAIA

**A UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

JEQUIÉ /BA

2021

TASSIO BRITO

TAISE SILVA

ROSINETE MAIA

**A UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, conforme regulamento do curso de Farmácia, sob requisito avaliativo para obtenção da aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof^ª. Tâmilis Daiane Borges Santana.

JEQUIÉ /BA

2021

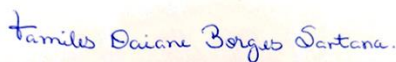
TASSIO BRITO
TAISE SILVA
ROSINETE MAIA

**UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Faculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, campus de Jequié-Ba, como requisito para obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 16/12/2021

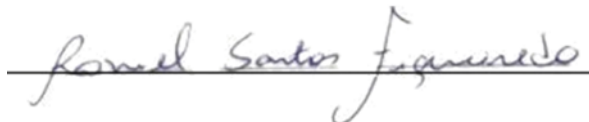
COMISSÃO EXAMINADORA



Tamielis Daiane Santa Borges
Mestra em Ciências da Saúde
Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)
Examinadora



Jessica Cordeiro
Mestra em Genética
Examinadora



Roniel Santos Figueiredo
Mestre em Relações Étnicas e Contemporaneidade
Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)
Examinador

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 MÉTODOS	8
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25

A UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY

SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

Tassio Brito¹

Taise da Silva²

Rosinete Maia³

Tamiles Daiane Borges Santana⁴

RESUMO

A metformina é um antidiabético indicado como primeira escolha no tratamento para diabetes mellitus tipo II, bem como no tratamento da síndrome do ovário policístico que é caracterizado por uma anovulação crônica e hiperandrogenismo. O mecanismo de ação dessa droga na SOP consiste no aumento da utilização de glicose nos tecidos sensíveis à insulina e diminuindo a gliconeogênese hepática, reduzindo os níveis plasmáticos de insulina. Esse estudo teve como objetivo reunir evidências da última década sobre a utilização da metformina no tratamento de SOP para identificar se houve descobertas que respaldam a utilização desse fármaco para esta condição atualmente. O estudo foi realizado através de uma revisão de literatura, indexados nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em saúde (BVS) e Scietific Eletronic Library Online (Scielo) no período de 2010 a 2021. Ao final, 10 artigos foram selecionados para discussão dos dados. Dos 10 artigos discutidos nessa revisão, 8 foram favoráveis à utilização da metformina na SOP. A metformina, além de ser associada a uma redução na testosterona sérica, mostrou-se eficaz na remissão dos sintomas da síndrome, quando utilizada com o clomifeno para indução de ovulação, como também demonstrou uma maior resposta dos ovários a estimulação com clomifeno em mulheres resistentes e remissão dos cistos vistos no ultrassom.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico, hiperandrogenismo, Hirsutismo.

ABSTRACT

Metformin is an antidiabetic drug indicated as the first choice in the treatment of type II diabetes mellitus, as well as in the treatment of polycystic ovary syndrome, which is characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism. The mechanism of action of this drug in PCOS is to increase the use of glucose in insulin-sensitive tissues and decreasing hepatic gluconeogenesis, reducing plasma insulin levels. This study aimed to gather evidence from the last decade on the use of metformin in the treatment of PCOS to identify whether there have been findings that support the use of this drug for this condition today. The study was conducted through a literature review, indexed in the Pubmed, Virtual Health Library (VHL) and Scietific Electronic Library Online (SciELO) databases from 2010 to 2021. At the end, 10 articles were selected for data discussion. Of the 10 articles discussed in this review, 8 favored the use of metformin in PCOS. Metformin, in addition to being associated with a decrease in serum testosterone, has been shown to be effective in remitting the symptoms of the syndrome when used with clomiphene for ovulation induction, as well as a greater response of the ovaries to stimulation with clomiphene in resistant women and remission of cysts seen on ultrasound.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, hyperandrogenism, hirsutism.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma das disfunções endócrinas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva. Clinicamente, caracteriza-se por hiperandrogenismo e anovulação crônica. É uma doença funcional, relacionada a uma série de disfunções endócrinas, metabólicas e reprodutivas. A etiologia é determinada por fatores metabólicos pré e pós-natais, distúrbios endócrinos, como a resistência à insulina, e fatores ambientais (ROSA E SILVA, 2019).

A SOP acomete cerca de 6% - 19% das mulheres em idade reprodutiva, dependendo do critério diagnóstico adotado e, é a endocrinopatia mais frequente nessa população (BRASIL, 2019). Suas principais manifestações clínicas são: infertilidade, hirsutismo, amenorreia, obesidade e sangramento funcional (PENZIAS, 2017).

Para o diagnóstico, dois dos três critérios precisam estar presentes: oligo/amenorreia; os sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, já citados; e ovários policísticos no ultrassom. O critério da American Society for Reproductive

Medicine (ASRM) e da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) para definir ovários policísticos no ultrassom foi a presença de 12 ou mais folículos medindo 2-9 mm de diâmetro ou um volume ovariano aumentado (> 10 mL) em pelo menos um ovário (MARTINS, 2014).

Outras manifestações de diferentes intensidades também são observadas: acne, alopecia, seborréia, puberdade precoce, distúrbios psicológicos, síndrome metabólica e virilização. O hirsutismo e a acne são manifestações que afetam diretamente a autoestima das portadoras dessa síndrome e consequentemente sua qualidade de vida (CAVALCANTE, 2021).

Embora pouco se saiba sobre a fisiopatologia da SOP, a resistência à insulina parece ter relação com seu desenvolvimento. A hiperinsulinemia resultante da resistência insulínica, além de estimular a secreção androgênica pelos ovários e adrenais, inibe a síntese hepática da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), gerando um aumento da concentração dos androgênios livres. A hiperinsulinemia aumenta a síntese de andrógenos nos ovários através do aumento da produção hepática de fatores insulinoides de crescimento (IGF-1 e IGF-2). O IGF-1 inibe a aromatase, diminuindo a conversão dos androgênios para estrogênios. O emprego de fármacos sensibilizadores de insulina tem sido recomendado como uma alternativa terapêutica a longo prazo da SOP (ARIE WMY, 2019).

As pacientes com síndrome dos ovários policísticos podem se beneficiar com o tratamento com metformina, um fármaco sensibilizador de insulina, indicado como primeira escolha no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (NETO, 2015). Esse medicamento mostrou-se útil em mulheres com SOP resistentes ao Clomifeno (fármaco de primeira escolha), aumentando a taxa de ovulação e gravidez (MONTILLA, 2017).

A metformina age na SOP aumentando a utilização de glicose nos tecidos sensíveis à insulina e diminuindo a gliconeogênese hepática, reduzindo os níveis plasmáticos de insulina, que se encontra altos na nessa condição e tem relação com seu desenvolvimento e manifestações dos sintomas (ARIE WMY, 2019).

A escolha do tratamento mais adequado é imprescindível para promover a qualidade de vida das mulheres que são afetadas por esta síndrome. Para isso, é essencial que a tomada de decisão seja baseada em estudos científicos atuais, que

demonstrem qual é o esquema de tratamento mais eficaz a ser utilizado para essa condição.

Tendo em vista a utilização de Metformina para o tratamento da Síndrome do Ovário Policístico, esse estudo teve como objetivo reunir evidências da última década sobre a utilização da metformina no tratamento de SOP para identificar se houve novas descobertas que dê respaldo à sua utilização atualmente.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura a partir de artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021, indexados nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scietific Eletronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores: “síndrome do ovário policístico”, “metformina”, “indução da ovulação”, “tratamento com metformina”, “ovulação”. Os operadores booleanos utilizados foram: “AND” e “OR”. Esses foram utilizados com propósito de responder à pergunta da pesquisa: tendo em vista a utilização da Metformina para o tratamento da SOP, na última década, houve descobertas que respaldam a utilização desse fármaco para esta condição atualmente?

Para a busca na BVS e Pubmed foi utilizada a ferramenta de pesquisa avançada. Os descritores foram colocados na barra de pesquisa da seguinte forma: (((polycystic ovary syndrome) AND (Metformin)) OR (treatment with metformin)) AND (ovulation induction). Na BVS, também foi usada a ferramenta de pesquisa avançada. Os descritores e o operador booleano “AND” foram digitados da seguinte forma na barra de busca: (polycystic ovary syndrome) AND (metformin) AND (ovulation induction). Para a pesquisa avançada de artigos no SciELO, os descritores foram utilizados da seguinte forma: (metformin) AND (polycystic ovary syndrome).

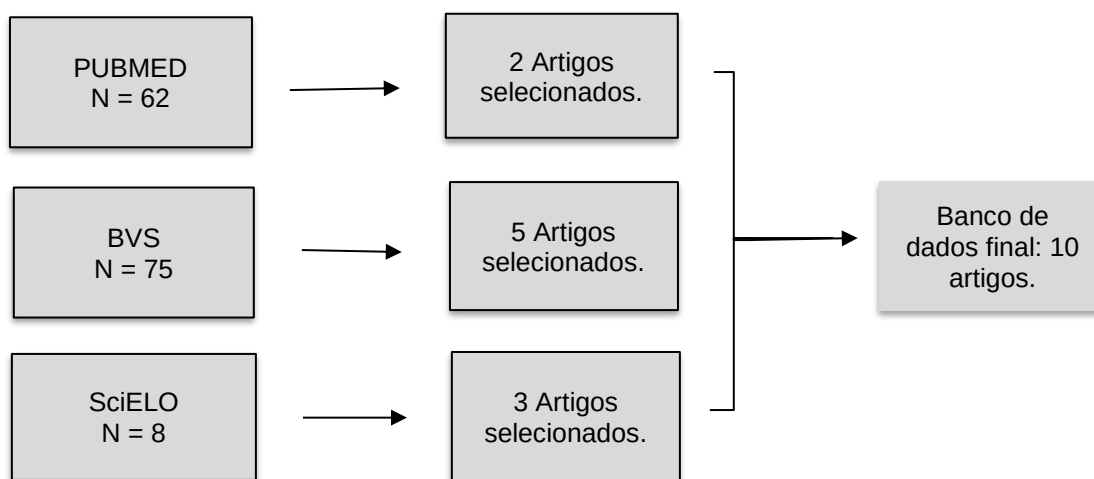
Como critérios de inclusão foram considerados: artigos originais publicados e indexados nos referidos bancos de dados, no idioma português ou inglês, que estiveram com texto completo e demonstram relação com o tema proposto, publicados nos últimos dez anos (2011 - 2021). Foram adotados como critérios de exclusão os artigos que não estavam disponíveis para leitura gratuita, textos incompletos, artigos de revisão e os

estudos que não apresentaram aspectos que contribuíssem com o objetivo desta pesquisa. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados a partir da leitura do título e do resumo dos artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada foram encontrados 145 artigos, sendo 62 no PUBMED, 75 na BVS e 8 na SciELO. Após a leitura do título e do resumo dos estudos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos, sendo 2 no PUBMED, 5 na BVS e 3 na SciELO. Muitos estudos não foram selecionados por não abordarem o uso da metformina na SOP ou por tratar de outros fatores relacionados a síndrome e não do tratamento dela (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Resumo da busca de artigos desta revisão



FONTE: Elaborado pelos autores.

A partir dos artigos selecionados, foi realizada uma leitura crítica e interpretativa, e posteriormente, elaborado três quadros que sintetizam e integram os dados relevantes dos estudos (Quadros 1, 2 e 3).

Quadro 1 – Artigos que abordam a eficácia da metformina em tratamento da SOP

Ordem	Artigo	Objetivo	Tipo de Estudo e Métodos	Participantes	Resultados
1	A metformina induz uma redução imediata na Resposta de testosterona estimulada por LH em mulheres com SOP independentemente e de seu efeito de sensibilização à insulina (KURZTHALER, et Al., 2014).	Avaliar os efeitos de curto prazo da metformina em comparação com o placebo na secreção de andrógenos basais estimuladas por LH em mulheres com SOP. Avaliar os efeitos terapêuticos de longo prazo da metformina na ovulação, parâmetros metabólicos e endócrinos.	Estudo clínico randomizado duplo-cego. Foram analisadas alterações nos níveis de andrógenos após 2 dias de uso do medicamento e, mudanças em medidas antropométricas, sensibilidade à insulina, ovulação, frequência menstrual e metabólica e endócrina durante as doze semanas subsequentes de acompanhamento	19 mulheres com SOP	Em comparação com o placebo, 2 dias de metformina foi associado a uma redução significativa no índice de androgênio livre e com redução na concentração sérica de testosterona estimulada por LH (T). Após três meses de uso, um declínio na T sérica foi observado, independentemente da sensibilização à insulina.

2	Tratamento de metformina em diferentes fenótipos da síndrome do ovário policístico (HOSSEINI MA, et al., 2013).	Avaliar a eficácia da Metformina na ovulação e eventual gravidez clínica em diferentes fenótipos da síndrome do ovário policístico (SOP).	Ensaio clínico não-cego, prospectivo randomizado. As pacientes foram divididas em dois grupos separados. Um grupo recebeu 1.500 mg de Metformina e 1 mg de ácido fólico por dia e o outro grupo recebeu apenas 1 mg de ácido fólico por um total de 2 meses. inseminação intrauterina. Por fim, as taxas de ovulação e gravidez foram avaliadas para todos os quatro	Um total de 359 sujeitos que tinham PCOS comprovados de acordo com os critérios de Roterdã foram prospectivamente selecionados. Todos os pacientes tinham menos de 35 anos.	A taxa de gravidez nos grupos Metformina e não Metformina foram, respectivamente, da seguinte forma: no fenótipo A (39,2 vs. 33,7 %, $p = 0,270$), fenótipo B (43,8 vs. 20 %, $p = 0,210$), fenótipo C (44 vs. 20 %, $p = 0,064$) e fenótipo D (36,5 vs. 28,6 %, $p = 0,279$).
---	---	---	--	---	--

3	Ensaio controlado randomizado de diferentes doses de metformina para indução de ovulação em mulheres inférteis com síndrome do ovário policístico (WEERAKIET S, et al., 2011).	Comparar a eficácia de 1000 mgs e 1700 mg de metformina na indução de ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico (SPC)	Estudo controlado randomizado. Os grupos A (30 mulheres) e B (30 mulheres) receberam 1000 mgs e 1700 mg/dia de metformina, respectivamente. Clomiphen citrato 50-150 mgs por dia durante 5 dias foi adicionado, se nenhum folículo dominante se desenvolveu. As principais medidas de desfecho foram as taxas de ovulação e gravidez, insulina em jejum (FI), testosterona (T), androstenedione (ADD) e DHEAS antes e 4 semanas após a metformina.	60 mulheres PCOS diagnosticadas por critérios de Roterdã	A taxa de ovulação não difere entre os grupos (84,8% vs 87,7% entre os grupos A e B, $P = NS$). A maioria das mulheres desenvolveu um folículo (91% no grupo A e 88,2% no grupo B, $P = NS$). A taxa de gravidez no grupo A (46,4% por mulher e 12,4% por ciclo ovulatório) não difere da do grupo B (51,9% por mulher e 13,2% por ciclo ovulatório, $P = NS$).
----------	--	---	--	--	--

FONTE: Elaborado pelos autores.

QUADRO 2 - ARTIGOS QUE COMPARAM A EFICACIA DA METFORMINA EM ASSOCIAÇÃO COM O CLOMIFENO

Ordem	Artigo	Objetivo	Tipo de Estudo e Métodos	Participantes	Resultados
4	Efeitos terapêuticos da dimetildiguanida combinada com citrato de clomifeno no tratamento da síndrome dos ovários	Investigar os efeitos terapêuticos da dimetildiguanid a associada	Ensaio clínico controlado randomizado. Pacientes POC foram divididos aleatoriamente em	Um total de 79 pacientes com POCS e 35 mulheres saudáveis	O nível de expressão do SREBP1 foi maior nos pacientes com SOP do que no controle normal. A expressão de SREBP1

	policísticos (JIANG J, et al., 2019).	ao citrato de clomifeno no tratamento da SOP.	grupo A (n=40) e grupo B (n=39). Os pacientes do grupo A foram tratados com dimetildiguanida e citrato de clomifeno, enquanto os pacientes do grupo B receberam a monoterapia com citrato de clomifeno. A expressão da proteína de ligação do elemento regulador de estero1-1 (SREBP1) nos tecidos endometriais foi detectada por qRT-PCR.	foram incluídos.	foi inibida após o tratamento, enquanto os efeitos inibidores do tratamento combinado foram mais fortes do que os do citrato de clomifeno isoladamente.
5	Eficácia da combinação de citrato de metformina-clomifeno (CC) em comparação com citrato de clomifeno sozinho em mulheres Inférteis com síndrome do ovário policístico (SOP) (AYAZ, et al., 2013).	Comparar as taxas de ovulação e concepção após o tratamento com Citrato de Clomifeno (CC) sozinho e em combinação com metformina em pacientes inférteis que apresentam síndrome do ovário policístico (SOP).	Estudo controlado randomizado. Foram divididos em grupo A e B (21 indivíduos em cada) para o manejo com CC + metformina e CC sozinho, respectivamente. O grupo A recebeu 500mg de metformina continuamente, três vezes ao dia desde o primeiro ciclo, por 6 meses ou até a confirmação da gravidez.	42 mulheres com PCOS.	O Grupo A alcançou uma taxa maior de regular ciclos, sucesso da ovulação e concepção do que o grupo B.
6	Citrato de clomifeno, metformina ou uma combinação de ambos como a primeira linha de indução de ovulação para	Comparar citrato de clomifeno (CC), metformina ou a combinação de CC e	Ensaio clínico controlado randomizado. Cento e cinco recém-diagnosticadas, mulheres ingenuas do tratamento pcos foram	Cento e cinco recém-diagnosticadas com SOP foram recrutadas.	

	mulheres indianas asiáticas com síndrome ovariana policística: Um ensaio (KAR S, et al., 2015).	metformina como a primeira linha de indução em mulheres indianas asiáticas com síndrome do ovário policístico (SOP).	recrutadas. Foram randomizados em qualquer um dos três grupos: Grupo I (CC 50-150 mg/dia), Grupo II (metformina 1700 mg/dia) e Grupo III (CC + metformina em dosagem semelhante aos grupos I e II). Os pacientes foram submetidos a monitoramento folicular e orientação sobre a relação sexual cronometrada. O período de estudo foi de 6 meses, ou até a gravidez, ou até a resistência à CC. O desfecho primário estudado foi a taxa de natalidade viva (LBR). Os desfechos secundários foram a taxa de ovulação, a taxa de gravidez e a taxa de perda precoce da gravidez.		
7	Pré-tratamento e coadministração de agente anti-diabético oral com citrato de clomifeno ou rFSH para indução de ovulação em	Explorar o resultado do pré-tratamento e do uso concomitante de metformina com citrato de clomifeno (CC) e rFSH para indução de ovulação na síndrome do ovário policístico	Ensaio clínico controlado randomizado. Cento e cinco recém-diagnosticadas, mulheres ingenuas do tratamento pcos foram recrutadas. Foram randomizados em qualquer um dos três grupos: Grupo I (CC 50-150 mg/dia), Grupo II (metformina 1700 mg/dia) e Grupo III (CC + metformina em dosagem semelhante	Um total de 165 pacientes inférteis com PCOS resistentes ao CC que compareceram ao tratamento foram a população-alvo deste estudo.	O Grupo III (CC + metformina) apresentou a maior ovulação (83,3%), gravidez (50%) e LBRs (41,6%). O Grupo II (metformin) foi tão bom quanto o Grupo I (CC) em todos os resultados. CC + metformina (Grupo III) apresentou taxa de ovulação estatisticamente significativamente

	síndrome do ovário policístico resistente ao clomifeno-citrato (BEGUM MR, et al., 2013).	resistente ao clomifeno-citrato (PCOS).	aos grupos I e II). Os pacientes foram submetidos a mon a taxa de ovulação, a taxa de gravidez e a taxa de perda precoce da gravidez.		maior em relação apenas à CC (Grup
8	Metformina No Tratamento Da Síndrome Do Ovário Policístico. Um Ensaio Clínico Randomizado (BASCOPE EL, et al., 2017).	Avaliar a inclusão de sensibilizadores de insulina como a metformina no tratamento da síndrome do ovário policístico, associada a contraceptivos orais combinados, versus monoterapia com contraceptivos orais combinados. (PCOS).	Ensaio clínico randomizado com 2 grupos homogêneos de 30 pacientes: uma recebeu monoterapia com contraceptivos orais combinados e outra recebeu terapia contraceptiva combinada mais metformina. O tratamento foi realizado ao longo de 3 ciclos de 3 meses		O tempo médio de remissão da clínica foi menor na terapia combinada.

FONTE: Elaborado pelos autores.

QUANDRO 3 - ARTIGOS QUE COMPARAM A EFICACIA DA METFORMINA EM ASSOCIAÇÃO COM O OUTROS FARMACOS

Ordem	Artigo	Objetivo	Tipo de Estudo e Métodos	Participantes	Resultados
-------	--------	----------	--------------------------	---------------	------------

9	Associação de contraceptivos orais e metformina não melhorou a resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico (IWATA MC, et al., 2015).	Comparar parâmetros clínicos e laboratoriais entre mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) utilizando apenas metformina, metformina associada a contraceptivo oral combinado (COC) e COC como monoterapia após 6 meses.	Estudo retrospectivo que analisa registros de pacientes com PCOS utilizando os critérios da Sociedade do Excesso de Androgênio e Policística (AE-PCOS). Os grupos foram: I- COC (21 comprimidos, pausa de 7 dias; n=16); II- metformina (850mg 12/12h, n=16); III-COC mais metformina (n=9).	41 mulheres com SOP.	O índice HOMA-IR (que serve para avaliar a resistência à insulina) manteve-se mais baixo no grupo que usou apenas metformina. Ainda assim, o índice HOMA-IR foi semelhante nos grupos I e III, mostrando que o uso de metformina associada ao COC pode não melhorar tanto a resistência à insulina quanto se usado sozinho.
---	---	--	---	-----------------------------	--

10	Comparando o efeito da Metformina e da Acarbose acompanhando clomifeno na indução de ovulação bem-sucedida em mulheres inférteis com Síndrome do Ovário Policístico (REZAI M, et al., 2016).	Comparar os efeitos da Metformina e da Acarbose que acompanham Clomiphene na indução de ovulação. O Grupo III (CC + metformina) apresentou a maior ovulação (83,3%), gravidez (50%) e LBRs (41,6%). O Grupo II (metformin) foi tão bom quanto o Grupo I (CC) em todos os resultados. CC + metformina (Grupo III) apresentou taxa de ovulação estatisticamente significativamente maior em relação apenas à CC (Grupo I). bem-sucedida em mulheres inférteis com síndrome do ovário policístico.	Ensaio clínico duplo-cego randomizado. As mulheres foram selecionadas e divididas aleatoriamente em dois grupos de controle e intervenção. O grupo de intervenção recebeu Acarbose 100 mg/dia durante 3 meses. Na primeira, segunda e terceira semanas, eles receberam 1 tablet, 2 comprimidos e 3 comprimidos por dia, respectivamente. Além disso, receberam 100 mg de Clomiphene do terceiro ao sétimo dia de menstruação, durante o período de tratamento de 3 meses. O grupo controle recebeu Metformin 500 mg/dia por 3	60 mulheres com síndrome do ovário policístico.	A frequência de indução de ovulação naqueles que receberam Acarbose (78,5%) foi maior do que as que receberam Metformina (46,6) (P = 0,012). Comparando-se com metformina, a acarbose que acompanha clomiphene foi mais eficaz na indução de ovulação e diminuição do índice de massa corporal em mulheres inférteis com síndrome do ovário policístico.
----	---	--	--	--	---

FONTE: Elaborado pelos autores.

A utilização de metformina no tratamento da SOP na última década foi fortalecida por novos estudos. Os dados obtidos por eles dão respaldo ao seu uso por mulheres afetadas por essa síndrome atualmente. Os estudos realizados por KURZTHALER et al., em 2014; WEERAKIET S, et al., em 2011; JIANG J, et al., em 2019; AYAZ, et al., em 2013; KAR S, et al., no ano de 2015; BEGUM MR et al. em 2013 e BASCOPE EL, et al., em 2017 foram favoráveis ao emprego deste fármaco no tratamento dessa condição.

No ensaio realizado por KURZTHALER et al., em 2014 (artigo 1 – quadro 1), a metformina mostrou-se eficaz na redução da concentração de testosterona induzida por LH (hormônio luteinizante) em mulheres com SOP. Durante o estudo, não houve aumento da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG), aparentemente os níveis desta globulina diminuíram, o que exclui a possibilidade de que o efeito sobre os níveis de andrógenos tenha sido secundário a mudanças na SHBG (aumento da concentração de SHBG e diminuição da testosterona livre).

As descobertas desse estudo sugeriram que há um efeito direto da metformina sobre a secreção e/ou produção de andrógenos a nível ovariano, efeito esse que independe do seu efeito sensibilizador à insulina, pois, durante esse estudo, não houve mudanças na linha de base da insulina ou glicose em jejum, nem na área sob a curva de respostas glicêmicas (AUC) da glicose e da insulina calculadas como parte do teste oral de tolerância a glicose (TOTG) (KURZTHALER, 2014).

O estudo realizado por HOSSEINI MA, et al., em 2013 (artigo 2 – quadro 1) não conseguiu demonstrar um benefício significativo da metformina nos diferentes fenótipos da SOP estudado. Nesse estudo as taxas de gravidez foram maiores em mulheres que tomaram a metformina do que naquelas que não tomaram apenas em dois fenótipos (B e C), porém esses números não foram estatisticamente significativos. Os autores explicam que, possivelmente, o motivo tenha sido o pequeno tamanho da amostra para esses dois fenótipos. Esse motivo é citado como uma das limitações desse estudo.

Os autores reconhecem que há diferentes opiniões sobre a duração do tratamento com metformina. Para justificar a duração desse tratamento em seu estudo, os autores citam o relatório de Nestler, et. al, de 1998, que sugeriu que em mulheres anovulatórias, o medicamento para a estimulação da ovulação pode ser iniciado após 6-8 semanas de

tratamento com metformina. Baseando-se nesse relatório, as participantes deste ensaio foram tratadas com metformina por um período de 2 meses antes da estimulação ovariana com letrozol (HOSSEINI, 2013).

WEERAKIET S, et al., em 2011 (artigo 3 – quadro 1) comparou a eficácia de 1000 mg (grupo A) e 1700 mg (grupo B) de metformina na indução da ovulação em mulheres com SOP. Os autores chegaram à conclusão de que 1000 mg de metformina tem eficácia tão alta quanto 1700 mg na indução da ovulação e gravidez em mulheres com esta condição. A maioria das mulheres desenvolveu um folículo (91% no grupo A e 88% no grupo B). Não houve diferença significativa entre as taxas de ovulação dos grupos (84,8% no grupo A e 87,7% no grupo B). A mesma ocorreu com as taxas de gravidez (46,4% no grupo A e 51,9% grupo B).

Um aspecto importante a ser observado, é que nesse ensaio, 50 -150 mg de citrato de clomifeno seria adicionado ao tratamento (por dia durante 5 dias), se nenhum folículo dominante se desenvolvesse. Isso ocorreu em 42,9% das pacientes no grupo A e 43,4% no grupo B. 41,9% das mulheres do grupo A e 44,3% das mulheres do grupo B ovularam apenas com o uso da metformina. Diferentemente do ensaio realizado por HOSSEINI MA, et al., em 2013, em que o tratamento com metformina durou 2 meses, nesse estudo o tempo de tratamento foi maior, durou 6 meses. Também foi observado que os níveis de testosterona, androstenediona e insulina diminuíram estatisticamente após 4 semanas de tratamento. Outro achado importante foi uma maior taxa de ovulação em mulheres sem resistência insulínica em comparação com aquelas que apresentavam resistência (WEERAKIET, 2011).

No ensaio realizado por JIANG J, et al., 2019 (artigo 4 – quadro 2), a metformina demonstrou melhora relevante na pontuação do muco cervical, na taxa de desenvolvimento folicular, na taxa de ovulação do folículo único, na espessura endometrial e no nível de hormônio folículo estimulante quando combinada ao clomifeno (fármaco de primeira escolha para a indução da ovulação). Esse estudo concluiu que o tratamento combinado é mais eficaz que o uso do citrato de clomifeno isolado no tratamento da SOP.

AYAZ, et al., em 2013 (artigo 5 – quadro 2) chegou à mesma conclusão. Em seu experimento, o grupo A, que recebeu metformina e clomifeno, alcançou uma taxa mais

alta de regular ciclos, ovulação e concepção do que o grupo que tomou apenas o clomifeno, o grupo B (71,4% vs. 38,1%; $p = 0,03$), (76,2% vs. 38,1%; $p = 0,021$) e (66,6% vs. 28,6%, $p = 0,01$), respectivamente.

KAR S, et al., no ano de 2015 (artigo 6 – quadro 2) relatou que a taxa de ovulação e de natalidade viva foram maiores no grupo em que metformina foi combinada ao clomifeno (grupo III) que nos grupos que receberam clomifeno (grupo I) e metformina (Grupo II) isoladamente. Com base em seu estudo, o autor chegou à conclusão que a associação entre ambos os fármacos mais eficazes que a monoterapia com um deles.

Nesse ensaio, também foi observada uma taxa de 47,5% de resistência ao clomifeno (14/32) no grupo que recebeu a monoterapia com clomifeno. Houve mulheres que não conseguiram ovular com 150 mg do fármaco por 5 dias O autor relacionou essa resistência a variações étnicas na população do país em que foi realizado o estudo (Índia), que segundo ele, são conhecidos por ter uma alta prevalência de obesidade visceral e hiperinsulinemia. Isso, quando comparado à maior taxa de ovulação e natalidade viva no grupo que recebeu o clomifeno associado à metformina nesse estudo, sugere que o efeito da metformina sobre fatores como obesidade e hiperinsulinemia contribui para a diminuição da resistência ao clomifeno e aumento de sua eficácia (KAR, 2015).

O ensaio realizado por BEGUM MR et al. (artigo 7 – quadro 2), em 2013, mostrou que a metformina quando associada ao clomifeno (fármaco de primeira escolha para indução da ovulação) aumentou a taxa de ovulação e gravidez, em comparação com o grupo placebo, em mulheres resistentes ao clomifeno (65,2% contra 4,2 do grupo placebo). Nesse mesmo estudo, a metformina quando administrada com Hormônio Folículo Estimulante Recombinante (rFSH), diminuiu tempo necessário para a estimulação dos ovários e a dose necessária para atingir o nível ideal de efeito, comparado ao grupo de mulheres que receberam apenas rFSH, em que tanto o tempo de estímulo e dose para atingir o efeito desejado foram maiores. A metformina aumentou a sensibilidade do ovário à gonadotrofina sintética e reduziu à resistência do mesmo a estimulação pelo clomifeno em mulheres resistentes a esse fármaco.

O tratamento combinado com metformina também foi mais eficaz que a monoterapia no estudo de BASCOPE EL, et al., 2017 (artigo 8 -quadro 2) em que um

ensaio compara a monoterapia com anticoncepcional oral combinado (COC) e a associação deles a com metformina. Nesse ensaio, o tempo médio de remissão dos sintomas (oligomenorreia, acne e hirsutismo) e dos cistos visto no ultrassom, foi menor na terapia combinada. Nesse estudo, houve ganho de peso em ambos os grupos (monoterapia com COC e COC combinado com a metformina), porém, esse ganho foi relativamente menor no grupo que recebeu a terapia combinada. Sendo esse um achado importante para uma maior adesão ao tratamento por parte de mulheres mais vaidosas.

IWATA, et. al., em 2015 (artigo 9 – quadro 3) também buscou comparar a monoterapia com COC, o tratamento com COC combinado com metformina e a monoterapia com metformina. Nesse ensaio, a combinação de metformina e contraceptivo não melhorou a resistência à insulina como observado com metformina sozinha. O índice HOMA-IR, que serve para avaliar o grau de resistência insulínica, foram semelhantes nos grupos COC combinado com metformina e COC sozinho.

Nesse estudo, a associação COC mais metformina, em comparação com metformina sozinha mostrou-se mais eficaz na melhora da acne, índice de Ferrima-Gallway modificado (método que avalia a presença e gravidade do hirsutismo), índice do ciclo menstrual (MCI) e níveis de testosterona. Porém, quando comparado ao grupo que recebeu apenas COC, a diferença não é estatisticamente significativa, levando à conclusão de que a adição da metformina não produz efeito adicional nesses parâmetros (IWATA, 2015).

REZAI M, et al., em 2016 (artigo 10 – quadro 3), ao comparar a eficácia da combinação metformina e clomifeno com a associação do clomifeno à acarbose, chegou à conclusão de que esta última é mais eficaz na indução da ovulação e redução da massa corporal em mulheres inférteis com SOP. A frequência de indução da ovulação naquelas que receberam acarbose (78,5%) foi maior do que nas que receberam metformina (46,6%).

As mulheres mais beneficiadas com a utilização da metformina nessa síndrome, foram aquelas com resistência insulínica (condição associada ao aparecimento da SOP) e obesidade visceral, como dito por KAR S, et al., em 2015. Além daquelas mais vaidosas, que se preocupam mais com o ganho de peso, como pontuado por BASCOPE EL, et al., no ano de 2017. Mulheres sem resistência à insulina também foram

beneficiadas, até mais que aqueles que apresentavam resistência, conforme dito por WEERAKIET S, et al., em 2011.

Dos 10 artigos discutidos nessa revisão, apenas 3 não foram favoráveis à utilização da metformina na SOP. Nos estudos realizados por HOSSEINI MA, et al., em 2013; IWATA, et. al., em 2015 a metformina não se mostrou estatisticamente relevante no tratamento da SOP, apesar de ter se mostrado eficaz na redução da resistência insulínica nessa condição, nesse último estudo. No ensaio realizado por REZAI M, et al., em 2016, a metformina não se mostrou ser a melhor opção para um tratamento combinado com clomifeno, porém uma melhor opção de tratamento foi apresentada. Apesar desses estudos não terem sido favoráveis ao tratamento da SOP com metfomina, os outros 7 evidenciaram que a metformina ainda é considerado um fármaco eficaz no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos por 7 dos 10 estudos apresentados nessa revisão, dão respaldo a utilização da metformina na SOP atualmente. A metformina, além de ser associada a uma diminuição da testosterona sérica, mostrou-se eficaz na remissão dos sintomas da síndrome. Também foi associada uma taxa maior de ovulação, ciclos menstruais regulares e concepção, quando utilizada junto com o clomifeno para a indução da ovulação. Houve, também, uma maior resposta dos ovários à estimulação com clomifeno em mulheres resistentes, quando a metformina foi adicionada ao tratamento. O tempo médio de remissão dos cistos vistos no ultrassom também foi menor no tratamento combinado com a metformina.

Acerca dos 3 estudos que não foram favoráveis ao uso da metfomina na SOP, em um deles, os dados não foram estatisticamente significativos, em função do pequeno tamanho da amostra, o que torna a conclusão passível questionamentos. Em outro, o uso da metformina não produziu efeitos adicionais no tratamento dos sintomas, contudo, ainda se mostrou eficaz no tratamento da resistência insulínica, condição associada ao surgimento dessa síndrome. No terceiro estudo desfavorável, a metformina não se mostrou ineficaz, apenas mostrou-se não ser a melhor opção no tratamento combinado

com clomifeno, uma opção melhor é apresentada. São conclusões insuficientes para justificar a não aplicação da metformina no tratamento da SOP, visto que a maioria dos artigos abordados nessa revisão trouxeram descobertas que justificam o seu uso e reiteram o que consta na literatura.

A principal limitação desta revisão foi a escassez de artigos que tratam especificamente do emprego da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos. A maioria dos artigos encontrados, falavam a respeito da utilização de outros fármacos, como os indutores da ovulação clomifeno e letrozol, ou falavam de fatores relacionados a síndrome e não do tratamento dela.

REFERÊNCIAS

ROSA E SILVA, AC. **Síndrome dos ovários policísticos: Conceito, Epidemiologia e Fisiopatologia Aplicada à Prática Clínica.** Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), São Paulo; V. 4, Cap. 1. p. 1-15, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta Nº 6, de 2 de julho de 2019. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome de ovários policísticos.** Disponível em: Ministério da Saúde de (saude.gov.br). Acesso em: 2 de set. 2021

PENZIAS, A., et al. **Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline.** *Fertility and Sterility*, v. 108, n. 3, pp. 426–441. 2017.

MARTINS WP, KOLLMANN M, RAINE-FENNING N. **Contando folículos ovarianos: limiar atualizado para diagnóstico de anovulação hiperandrogênica.** *Ultrassom Obstet Gynecol*; V. 44(2): p 131-134. 2014. DOI:10.1002/uog.13402.

CAVALCANTE, IS., et al. **Síndrome Dos Ovários Policísticos: Aspectos Clínicos e impactos na saúde da mulher.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, 2021.

SANTOS, RM., ÁLVAREZ, ACM. **Revisão de Literatura Sobre a Síndrome do Ovário Policístico.** Faculdade Sena Alves: Revista de Iniciação Científica e Extensão, 2018.

ARIE WMY, et al. **Síndrome do Ovário Policístico e Metformina: Revisão Baseada em Evidências.** FEMINA, [S. l.], v. 37, n. 11, p. 586-602, 7 nov. 2019.

NETO, EMR, et al. **Metformina: Uma Revisão da Literatura.** Saúde e Pesquisa, Maringá (PR): v. 8 n. 2: maio/ago, 2015.

MEJÍA-MONTILLA, J, et al. **Metformina en Mujeres Con Síndrome de Ovarios Poliquísticos Resistentes al Citrato de Clomifeno.** Revista científica INSPILIP V. (1), Número 2, Guayaquil, Ecuador, 2017.

ANVISA. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.** Farmacopeia Brasileira, volume 2. 6ª Ed. Brasília, 2019.

AYAZ, A. ALWAN, Y. FAROOQ, UM. **Efficacy of combined metformin–clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS).** Journal of Medicine and Life Vol. 6, Issue 2, pp.198-201, April-June. 2013.

KURZTHALER et al.: **Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects.** Reproductive Biology and Endocrinology. 2014.

LOPEZ BASCOPE, Eonice et al. **Metformina en el tratamiento del síndrome de ovários poliquísticos. Un ensayo clínico aleatorizado.** Rev Cient Cienc Méd, Cochabamba, v. 20, n. 2, p. 45-52, 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332017000200008&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 14 de outubro de 2021, as 21:00.

JIANG J, et al. **Therapeutic effects of dimethyldiguanide combined with clomifene citrate in the treatment of polycystic ovary syndrome.** Rev. Assoc. Med. Bras. 65 (9), Sept 2019.

IWATA MC. **Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome.** Rev. Assoc. Med. Bras. 61 (3), May-Jun 2015.

HOSSEINI MA, et al. **Metformin tratamento em diferentes fenótipos de síndrome do ovário policístico.** *Arch Gynecol Obstet.*;288(5):1131-1136, 2013. DOI:10.1007/s00404-013-2800-5.

KAR S, et al. **Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial.** *J Hum Reprod Sci*; 8(4): 197-201, 2015.

REZAI, MASOMEH. **Comparing the Effect of Metformin and Acarbose Accompanying Clomiphene on the Successful Ovulation Induction in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome.** *Global Journal of Health Science*; Vol. 8, No. 9; 2016.

BEGUM MR, et al. **Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome.** *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 39, No. 5: 966–973, May 2013.

WEERAKIET S, et al. **Randomized controlled trial of different doses of metformin for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome.** *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 37, No. 9: 1229–1237, September 2011.