

USO DE METFORMINA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM MULHERES QUE APRESENTAM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

USE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN PRESENTING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

KAMILA TORQUATA TROVÓ^{1*}, ROGÉRIO TIYO²

1. Aluna de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá- Uningá. Maringá-PARANÁ; 2. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Ingá – Uningá Maringá – PARANÁ.

* Rua Paranaguá, 565, Zona 07, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87020.190. kamila_torquata@hotmail.com

Recebido em 20/08/2014. Aceito para publicação em 15/09/2014

RESUMO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma desordem endócrina heterogênea com prevalência de 5 a 10% da população feminina em idade reprodutiva, tendo como elementos principais a oligovulação, anormalidades menstruais e hiperandrogenismo. O principal distúrbio na fisiopatologia ainda é desconhecido, mas há importantes evidências que as gonodotrofinas, fatores de crescimento e outros peptídeos estejam envolvidos no desenvolvimento folicular ovariano. Além disso, muitas mulheres com esta síndrome apresentam resistência insulínica e hiperinsulinemia, que pode ser corrigida pelos agentes sensibilizadores do receptor de insulina. Nesta revisão, analisou-se a ação da metformina em pacientes portadoras da SOP com o intuito de induzir a ovulação. Sugere-se a metformina como uma opção eficaz em restabelecer o ciclo menstrual e para reduzir os níveis de insulina no tratamento da infertilidade em portadoras da SOP.

PALAVRAS-CHAVE: Metformina, infertilidade, síndrome do ovário policístico.

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a disorder heterogeneous endocrine with a prevalence of 5 to 10% of the female population of reproductive age, the main oligo, menstrual abnormalities and hyperandrogenism. The main disturbance in the pathophysiology is still unknown, but there is compelling evidence that gonadotropins, other growth factors and other peptides are involved in development ovarian follicular. In addition, very women with this syndrome have insulin resistance and hyperinsulinemia, that can be corrected by sensitizers of the insulin receptor. In this review, was analyzed the action of metformin in patients with PCOS in order to induce ovulation. It is suggested metformin as an effective option to restore the menstrual cycle and reduce the levels of insulin for the treatment of infertility in women with PCOS.

KEYWORDS: Metformin, infertility, polycystic ovary syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Irving Stein e Dr. Michael Leventhal no ano de 1935¹. A SOP tem grande importância clínica pois, está relacionada com as desordens endocrinológicas heterogêneas presentes nas mulheres em idade reprodutiva^{1, 2, 4, 10, 16}. A SOP surge com maior frequência durante a adolescência, sendo caracterizada pela presença de sinais e sintomas de disfunção ovariana, como irregularidades menstruais, anovulação crônica acompanhados de sinais clínicos e bioquímicos de hiperandrogenismo^{2, 4, 13, 16}.

As características endócrinas anormais incluem hipersecreção de LH e andrógenos. Esta síndrome pode ser considerada um fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, síndrome metabólica, obesidade, infertilidade e diabetes melito do tipo II¹³.

Muitas mulheres portadoras desta síndrome passam despercebidas, descobrindo a SOP apenas quando procuram tratamento por conta da dificuldade para engravidar e também pelo o excesso de pêlos no corpo¹⁶. De 90% a 95% das mulheres com SOP apresentam infertilidade ovulatória, devido a fatores envolvidos no desenvolvimento folicular acarretando em uma atresia folicular, e conseqüentemente uma anovulação²².

Estudos comprovam que a metformina tem mostrado resultados satisfatórios para a indução da ovulação, devido a sua ação nos receptores insulínicos diminuindo assim seu nível e por sua vez, diminuindo os níveis de andrógenos circulantes, sendo um fator importante na ovulação²². Nesse sentido, o objetivo desta revisão foi verificar o papel da metformina na indução da ovulação em mulheres com SOP. Foi realizada uma revisão da literatura científica, por meio de fontes primárias, secundárias e terciárias selecionando-se estudos que en-

volveram a abordagem da metformina em mulheres com SOP.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se em uma revisão de literatura através de artigos científicos encontrados em sites como PubMed, Scielo, NCBI e livros e periódicos presentes na Biblioteca da Faculdade Ingá, a fim de identificar os possíveis efeitos da metformina em mulheres portadoras de SOP com foco na infertilidade.

Com este propósito, efetuou-se uma revisão das publicações na área da saúde para maior entendimento do trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

A síndrome do ovário policístico (SOP) também conhecida como anovulação crônica hiperandrogênica, é uma desordem endocrinológica heterogênea que afeta de 5-10% das mulheres em idade reprodutiva^{1,2}. Não existe nenhuma definição de SOP universalmente aceita. Acredita-se estar relacionado com a genética, influenciada pelo ambiente gestacional e também por fatores ambientais como exposição a andrógenos^{2,6}. A SOP é caracterizada pelo aparecimento de algumas irregularidades ovarianas devido a uma alteração intrínseca, sendo estas no ciclo menstrual (amenorreia e oligomenorreia), redução da fertilidade causada por uma queda da progesterona, alterações do metabolismo, manifestações androgênicas cutâneas sendo o hirsutismo, seu potencial risco oncológico para o endométrio e mamas e ainda por um possível desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças coronarianas^{1,3}. Também apresentam aumento da testosterona total apresentando assim, uma pele oleosa e com acne^{1,3,4}.

As características fisiopatológicas da SOP ainda não são compreendidas, mas observam-se interações entre as gonadotrofinas, ovários, andrógenos e na insulina⁷.

Alterações gonadotróficas

O Hormônio Luteinizante (LH) e o Hormônio Folículo Estimulante (FSH), são produzidos no eixo hipofisário sendo fundamental para funções reprodutivas. Para que a hipófise produza e libere esses hormônios ela necessita de uma estimulação do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH)⁸.

A frequência do estímulo GnRH que determina a porção de LH e FSH sintetizados. O LH é responsável pela sintetização dos androgênios, já o FSH regula a atividade da aromatase determinando a quantidade de estrógenos sintetizados a partir de precursores androgênicos⁸. Observa-se que na SPO as mulheres possuem um padrão anormal da pulsatilidade das gonadotrofinas, acarretando em um aumento de LH em relação com o

FSH.

A progesterona retarda o estímulo do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH), assim favorecendo uma liberação hipofisária maior dos hormônios luteinizante (LH) nas funções ovarianas^{3,4}.

Nota-se que em mulheres que possuem SOP, a concentração de prolactina é muito elevada^{2,4}.

Alterações nos ovários

Os ovários policísticos possuem mais folículos pré-antrais e antrais do que os ovários normais⁵. Isto ocorre devido a uma interrupção no seu crescimento, apresentando 12 ou mais folículos com um diâmetro de 2 a 9 mm em um ou em ambos os ovários. Eles apresentam um aumento no volume ovariano maior que 10 cm³ devido a sensibilidade ao FSH^{4,5}.

O excesso de andrógenos dificulta o desenvolvimento folicular induzindo a uma perda prematura destes óvulos⁶.



Figura 1. Morfologia de um ovário normal e de um ovário policístico¹.

Alterações androgênicas

Os androgênios são esteróides sexuais, produto da cascata esteroidogênica, representados pela testosterona, sua fonte produtora na mulher são os ovários e a adrenal. Circulam na corrente sanguínea, ligados a proteínas carreadoras de hormônios sexuais (SHBG) que são produzidos no fígado. A produção de SHBG é aumentada pela ação dos estrogênios e diminuída pela ação dos androgênios^{8,16}.

Estudos revelam que na SOP há um aumento da produção de andrógenos, devido a elevada conversão de precursores androgênicos em testosterona⁸. Este aumento de androgênios é decorrente de uma estimulação ovariana e adrenal⁶. O LH estimula as células teca fazendo com que seu nível se eleve, tendo como consequência uma diminuição no FSH, com isto, as células da granulosa não conseguem aromatizar os androgênios para estrogênios, ocorrendo uma diminuição dos níveis de estrogênio e da ovulação⁹.

Em pacientes com resistência insulínica, a insulina estimula os androgênios nos ovários e nas glândulas suprarrenais, apresentando altas concentrações séricas de testosterona, androstenediona e sulfato de diidroepiandrosterona^{9,10}.

O excesso de androgênios acomete principalmente o sistema reprodutor e o aparelho pilossebáceo. Os níveis de andrógenos circulantes estão elevados acarretando em aumento de pêlos terminais em locais atípicos, sensíveis aos androgênios sendo estes: parte superior dos lábios, queixo, região da aréola mamária, abdomen superior e inferior, braços, coxas, tórax e dorso^{1,11}. Como os androgênios também atuam no aparelho pilossebáceo ocorre um aumento no sebo acarretando em acne e pele oleosa. A alopecia também está relacionada com o aumento de andrógenos ocorrendo em uma perda capilar no topo do couro cabeludo^{1,10,11}.

A escala de Ferriman & Gallwey atribui a cada região uma pontuação de 1 a 4. Sendo estes superiores a 8 são consideradas características de hirsutismo¹¹.

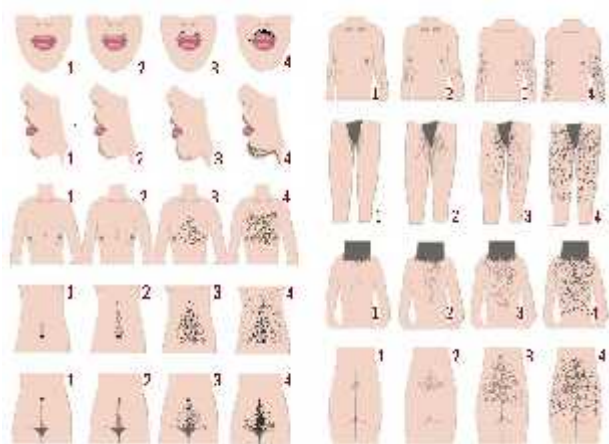


Figura 2. Escala de Ferriman e Gallwey: hirsutismo ¹¹.

Alterações na Insulina

Com o passar dos anos, mulheres portadoras da SOP, acabam por desenvolver uma resistência insulínica¹², a qual juntamente com a hiperinsulinemia caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina. Em portadoras de SOP as células betas do pâncreas deixam de responder levando assim à intolerância a glicose pela diminuição dos níveis de glicose acarretando em diabetes do tipo II não insulino-dependente^{3,13}.

A nível central, a insulina estimula a secreção anormal de LH, já a nível periférico possui a secreção ovariana de andrógenos por meio do aumento do gene Cyp17 e da atividade do citocromo P450c17, tendo ação sinérgica com o LH, assim estimulando a secreção do fator de crescimento similar a insulina I (IGF-I). A insulina diminui a síntese hepática de IGFBO-I e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de andrógenos^{4,16}.

Mulheres obesas que possuem ovários policísticos tem um agravo maior, pois impede a ovulação porque aumenta a aromatização dos androgênios, diminui a sín-

tese do hormônio sexual (SHBG) e aumenta os níveis de testosterona e estradiol livre, assim aumentando os níveis da insulina agravando os níveis de hiperandrogenismo^{3,4,10}.

Tratamento da infertilidade com metformina

Um estudo canadense envolvendo 154 mulheres portadoras da SOP, tratadas com metformina e citrato de clomifeno, foram divididas em três grupos. Grupo 1: 56 mulheres receberam citrato de clomifeno, 50 mg a partir do 5-9 dias do ciclo; Grupo 2: 57 mulheres receberam metformina, 500 mg 3 vezes por dia; Grupo 3: 41 mulheres receberam os dois medicamentos. Após o tratamento observou-se que o uso da metformina isolada ou em associação, teve o mesmo aumento nas taxas de ovulação, já o grupo 1 não obteve resultados efetivos²⁶.

Em um estudo randomizado realizado na Itália, 60 mulheres inférteis, com resistência à insulina e portadoras de SOP foram divididas em 2 grupos. Durante os três meses da pesquisa, o grupo A recebeu 850 mg de metformina duas vezes por dia enquanto o grupo B recebeu dois comprimidos de placebo, diariamente. Ao final do estudo, o mesmo indicou que o grupo A obteve um aumento significativo na taxa de ovulação, quando comparado ao grupo placebo²⁷.

A causa da infertilidade em portadores do SOP é decorrente da ausência da ovulação devido um defeito no desenvolvimento dos folículos¹⁴. A OMS define infertilidade como ausência de gravidez após dois anos de relação sexual sem uso de contraceptivos. No entanto deve-se considerar a importância da modificação do estilo de vida antes de qualquer intervenção, especialmente a prática de exercícios físicos, perda de peso, redução do consumo de álcool e tabagismo^{10,15}.

A metformina sendo do grupo biguanida é utilizada para o tratamento da resistência periférica insulínica, sendo um agente sensibilizador da insulina para o tratamento de diabetes do tipo II. Nos últimos anos a metformina vem sendo estudada para o tratamento da anovulação crônica decorrente da SOP^{16,17,19}. A dose recomendada inicialmente de metformina para portadoras de SOP é de 500 a 850mg uma vez ao dia, após uma semana pode ser utilizada duas vezes ao dia. É importante resaltar que em mulheres obesas a dose de metformina é mais elevada podendo ser utilizado de 2000 a 2550 mg por dia¹⁷.

Mecanismo de ação

A metformina (biguanida) é um agente antidiabético de uso oral, derivado da guanidina, atua reduzindo a hiperglicemia através do aumento da sensibilidade periférica a insulina o que promove a diminuição dos níveis glicêmicos. Promove aumento da absorção periférica de glicose, essencialmente em nível muscular. A ação periférica da metformina sobre a resistência à insulina está

associada com a possível ação pós-receptora, independente da ligação da insulina com os receptores insulínicos.

O uso de metformina diminui o peso corporal, devido a seu efeito anorexígeno, sendo benéfico para diminuição das taxas de triglicérides e colesterol. Também tem efeito protetor sobre os fatores de risco de angiopatia. Em pacientes não diabéticos, a metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante. Ela não provoca hipoglicemia e não causa hiperinsulinemia.

A metformina reduz significativamente as complicações cardiovasculares em pacientes com sobrepeso e obesos, independentemente de seu efeito antidiabético. Estudos têm mostrado que o uso da metformina em pacientes com SOP, que apresentam resistência insulínica, tem uma evidente ação no aumento da sensibilidade à insulina e conseqüente redução da hiperinsulinemia^{23, 24, 25}.

Efeitos adversos

O tratamento com metformina geralmente é bem tolerado, podendo ocorrer alterações digestivas como náuseas, pirose, vômitos e diarreia, principalmente nos primeiros dias ou semanas após o início do tratamento. O uso desta biguamida pode levar a acidose lática, principalmente em idosos com insuficiência renal^{16,17,19,23,24}.

A metformina é contra indicada em pacientes que possuem insuficiência cardíaca, hepática e respiratória, paciente alcoólatra, com cetoacidose diabética, choque circulatório, história de acidose lática ou infarto agudo do miocárdio e hipersensibilidade a metformina²¹.

4. CONCLUSÃO

Estudos comprovam que o uso da metformina em pacientes com SOP, tem demonstrado ótimos resultados, sendo seguro e eficaz como agente indutor da ovulação, pois reestabelece a ovulação acarretando o aumento das taxas de gestação, além de possuir ação multifatorial como, diminuir a resistência insulínica, reduzir a glicemia, aumentar a sensibilidade insulínica pós-receptor, agindo diretamente na diminuição de andrógenos tecais.

REFERÊNCIAS

- [1] Piazza DR. Vincenzo. Síndrome dell'ovaio policístico. 2009. Febbraio [acesso 15 ago. 2014] Disponível em: http://www.vincenzopiazza.it/sindrome_ovaio_policistico.asp
- [2] Costa LOBF; Viana AOR,Oliveira DM. Prevalência da síndrome metabólica em portadores da síndrome dos ovários policísticos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(1):10-17.
- [3] Baracat EC, Soares JJM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(3):117-9.
- [4] Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. Arq Bras Endocrinol Metab São Paulo Apr. 2006. 50(2).
- [5] 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 (PCPS). Hum Reprod 2004; 19(1):41-7.
- [6] – Homburg R. Polycytic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(2):261-74.
- [7] Sanoo MF, Neghab N, Rabiee S, Amiri I. Metformin Therapy Decreases Hyperandrogenism and Ovarian Volume in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Iran J Med Sci. Jun 2011; 36(2):90-5.
- [8] Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2005; 24(352):1223-36.
- [9] Moura HHG, Costa DLM, Bagatin E, Sodr e CT, Azulay MM. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. An Bras Dermatol. 2011; 86(1):111-9.
- [10] Azevedo GD, Costa EC, Barbosa MTA, Micussi C, Sá JCF. Modificação do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos: papel do exercício físico e importância da abordagem multidisciplinar. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(5):26 1-7.
- [11] Azziz CE, Sawaha ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev 2000; 21:347-62.
- [12] Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew G, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. Lancet 2003; 362:1017-21.
- [13] Faria FR, Gusmão LS, Gonçalves VSS, Ceron RS, Franceschini SCC, Silvia EP, et al. Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. Ver Assoc Med Bras. 2013; 59(4):341-6.
- [14] Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(2):261-74.
- [15] Direção Geral da Saúde Programa Nacional de Saúde Reprodutiva: Saúde reprodutiva Infertilidade. Lisboa: Europress, Lda; 2008. 5. [acesso 17 ago. 2014] Disponível em: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/upload/ficheiros/i009862.pdf>
- [16] Cunha EP. Manifestações androgênicas cutâneas na SOP – Estratégias de tratamento. Boletim da SBRH 2007; 5(4):I-II.
- [17]Tso LO. Uso Racional da metformina na síndrome dos ovários policísticos. SBRH 2012; 10(3):17. [acesso 18 ago. 2014] Disponível em: http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/boletim/boletim_pdf/2012/sbrh_julho_agosto_setembro_2012.pdf
- [18] Medeiros SF. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana: Endocrinologia e Reprodução – Síndrome dos ovários policísticos. SBRH. 4-9. [acesso 18 ago. 2014] Disponível em: http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_de_endocrinologia_da_reproducao.pdf
- [19] Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199 (6):596-609.

- [20] Sanoee MF, Neghab N, Rabiee S, Amiri I. Metformin Therapy Decreases hyperandrogenism and Ovarian Volume in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Iran J Med Sci* June 2011; 36(2):91-5.
- [21] Caetano N. BPR Guia De Remédios 2012/2013. 11º. ed. Copyright 2011; 497-8.
- [22] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014; 6:1–13.
- [23] Glucoformin, metformina. Dinamarca: Novo Nordisk, 2013. Bula de remédio. [acesso 04 set. 2014] Disponível em:
<http://mudandodiabetes.com.br/wp-content/uploads/2013/07/Glucoformin-bula.pdf>
- [24] P.R.Vade-Mecum, Metformina. [acesso 05 set. 2014] Disponível em:
<http://br.prvademecum.com/droga.php?droga=318>
- [25] Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2011/12 – 40ed – Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2011. 564-5.
- [26] Santana, LF; Ferrian, RA; Sá, MFS; Reis, RM. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(4):201-9.
- [27] Palomba S, Falbo A, Orio FJ, Manguso F, Russo T, Tolino A, *et al.* Um estudo controlado randomizado avaliando metformina pré-tratamento e co-administração em mulheres não-obesas com resistência à insulina com síndrome dos ovários policísticos tratados com estimulação ovariana controlada, mais relações sexuais programadas ou inseminação intra-uterina. *Hum Reprod.* 2005; 20(10): 2879-86.

