



Trabalho Final

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

USO DA METFORMINA NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Tiago Miguel Bouça Nova da Silva

26 de Outubro de 2016



Trabalho Final

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

USO DA METFORMINA NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Orientado por:

Dr.ª Ana Paula Barbosa

Professor Responsável: Prof. Doutor Mário Rui Mascarenhas

Tiago Miguel Bouça Nova da Silva

26 de Outubro de 2016

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

RESUMO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é a endocrinopatia das gónadas mais comum em mulheres em idade fértil. A Fisiopatologia da SOP parece associar-se a um provável ciclo vicioso em que o excesso de androgénios, derivado de uma hiperatividade das células da teca interna, favorece o aumento de peso e deposição de gordura abdominal, o que origina a resistência periférica à insulina e favorece o hiperinsulinismo compensatório. Em relação à fisiopatologia do hiperinsulinismo nesta síndrome parece haver um défice pós-recetor, ou seja, uma afeção da cascata de eventos intracelulares.

A metformina foi associada a um aumento dos níveis de adiponectina e a um decréscimo dos níveis de leptina, o que sugere uma redução do índice de massa corporal (IMC), de insulinoresistência e foi também associada a uma diminuição dos níveis séricos de homocisteína. A combinação de metformina com estatinas pode melhorar os níveis séricos dos lípidos e da PCR, que além de marcador inflamatório é também biomarcador de risco cardiovascular.

Apesar dos efeitos teratogénicos associados e o potencial aumento de peso, a utilização de metformina com pioglitazona, nesta síndrome, demonstrou um aumento da ação periférica da insulina.

A metformina é também eficaz no tratamento da anovulação, contudo sem um aumento considerável no número de gravidezes com nado vivo: ao comparar o uso de metformina e de clomifeno, o primeiro comporta vantagens, principalmente a ausência de efeitos adversos endometriais e ováricos.

O uso da metformina e vitamina D mostrou reduzir os níveis de testosterona.

Usualmente identificado como fármaco a evitar durante a gravidez, foi também demonstrada evidência crescente de segurança desta utilização, que tem demonstrado reduzir a taxa de aborto espontâneo e promover o controlo metabólico.

ABSTRACT

The Polycystic Ovary Syndrome (POS) is the most common gonadic endocrinopathy amongst fertile women. The POS is probably associated to a vicious circle in which the excess of androgens caused by a intern teca cells hyperactivity, promote weight gain and abdominal fat deposition, which originates peripheral insulinorresistance and consequent compensatory hyperinsulinism. Regarding the hyperinsulinism pathophysiology in this syndrome it appears to be a post-receptor deficit, in other words, a disturbance in the intracelular events cascade.

Metformin has been associated with an increase in adiponectin levels and a decrease in leptine levels, which suggests a body mass index and insulinorresistance reduction and was also associated with a decrease in seric homocystein.

The combination of metformin and statins may improve seric lipidogram and CRP, which is an inflamatory protein and also a cardiovascular risk biomark.

Despite the associated teratogenic effect and the potencial weight gain, the prescription of metformin with pioglitazone in this syndrome has shown an increase in peripheral insulin action.

Metformin is also effective in anovulation treatment, however, whithout a noticeable increase in alive new born pregnancies.

Comparing the use of metformin and clomiphene, the first one carries advantages, mostly the absence of endometrial and ovaric side effects.

It has been proved a reduction in testosterone levels with the use of metformin and vitamine D.

Usually identified as a drug to avoid during pregnancy, it was also shown an increasing evidence regarding the safety of this usage, which has been associated with spontaneous aborption tax reduction and better metabolic control.

PALAVRAS-CHAVE

- Síndrome Ovário Poliquístico
- Metformina
- Insulinorresistência
- Síndrome Metabólico
- Hiperandrogenismo
- Infertilidade

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Poliquístico é a endocrinopatia das gónadas mais comum em mulheres em idade fértil. Foi primeiramente descrita por Stein & Leventhal, em 1935, nos Estados Unidos da América.

Carateriza-se, na maioria dos casos, pela presença de ovários de dimensões aumentadas, com múltiplos quistos com dimensão reduzida (aproximadamente entre os 4 e os 9 mm de diâmetro), de cápsula espessada, associados a sintomas cardiometabólicos e dermatológicos, dos quais se destacam:

- Sintomas de Hiperandrogenismo (em especial, excesso de testosterona) – presentes em cerca de $\frac{3}{4}$ dos doentes¹ - acne, hirsutismo com padrão andrógeno, hipermenorreia, alopecia androgénica.
- Alterações do ciclo menstrual – oligomenorreia e/ou amenorreia secundária (ausência de período menstrual após ter tido um ou mais períodos menstruais durante a puberdade).
- Infertilidade – Síndrome do Ovário Poliquístico é considerada a causa mais frequente de infertilidade feminina² – anovulação.
- Síndrome Metabólica, com insulinoresistência considerável, tendência à obesidade central e níveis aumentados de homocisteína³.

Aproximadamente uma em cinco mulheres⁴ apresentam ovários com aparência poliquística à ultrassonografia pélvica, e metade destas⁵ cumpre os critérios para Síndrome do Ovário Poliquístico. O diagnóstico é efetuado, principalmente, durante a segunda década de vida (durante a puberdade e adolescência), contudo, há casos em que a sintomatologia apenas se torna mais exuberante já em adultas jovens.

A Síndrome do Ovário Poliquístico está frequentemente associada a outras patologias, particularmente patologias metabólicas (Diabetes, Hipertensão Arterial, Dislipidémia, Obesidade), patologias autoimunes (Psoríase, Tiroidite de Hashimoto), incidência aumentada de neoplasias de endométrio⁶, mama e ovário⁷. Associa-se ainda a manifestações psiquiátricas, particularmente quadros depressivos, de ansiedade e/ou fobia social.

Estão descritas associações entre a Síndrome do Ovário Poliquístico e o Transtorno de Identidade de Género⁸.

A síndrome apresenta heterogeneidade considerável, com um fenótipo subjetivo e uma etiologia incerta, o que explica a dificuldade verificada no seu diagnóstico. Há alguma evidência de que a Síndrome do Ovário Poliquístico pode depender de fatores genéticos⁹. Contudo, parece mais provável que se trate de uma interferência poligênica do que de um único gene responsável pela síndrome. Por outro lado, fatores ambientais como o baixo peso à nascença e a exposição do feto a altas concentrações de androgênios (como em determinadas síndromes genéticas, hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais, etc.) pode contribuir para a manifestação da síndrome¹⁰.

Existem evidências de que a autoimunidade pode ter um papel etiológico nesta síndrome. Diferentes autoanticorpos foram documentados na Síndrome do Ovário Poliquístico, por exemplo, Anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-tiroideus, anti-espermatozoides, anti-músculo liso (Anti-SM), anti-histona, anti-anidrase carbônica, anti-ovário, etc. Há uma associação descrita¹¹ entre Síndrome do Ovário Poliquístico e diversas doenças autoimunes (particularmente ANA+), tais como: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Tireoidite de Hashimoto, etc. Há ainda a suspeita de que a presença de determinados autoanticorpos possa afetar a longo termo a evolução clínica destes doentes.¹¹ É importante ter em conta que a presença de autoanticorpos não tem, se isolada, significado clínico relevante. Sendo influente no diagnóstico apenas quando associada a quadro clínico suspeito.

A presença de quistos no ovário não é suficiente para fazer o diagnóstico de Síndrome do Ovário Poliquístico. Segundo a definição de Rotterdam¹², devem estar presentes, pelo menos, dois dos seguintes critérios:

- Oligo-ovulação e/ou anovulação (menos de nove períodos menstruais por ano);
- Sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo;
- Evidência ultrassonográfica de ovários poliquísticos.

Na suspeita de hiperandrogenismo na mulher, a análise bioquímica de primeira linha a efetuar é o doseamento total de testosterona sérica (importante diagnóstico diferencial com outras patologias que aumentam os níveis de testosterona circulante).

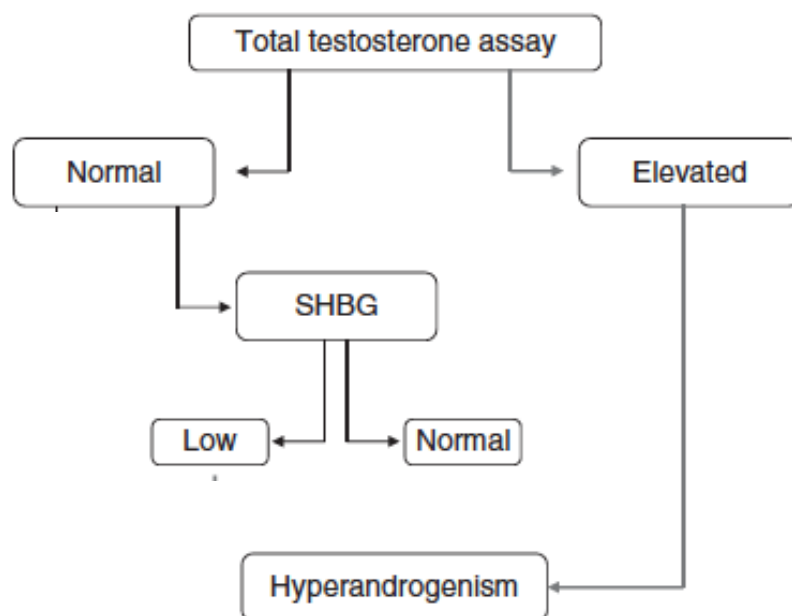


Figura 1 - Paradigma da identificação de hiperandrogenismo na Síndrome do Ovário Poliquístico.¹²

No caso de níveis séricos normais, deve ainda proceder-se à medição dos níveis de *sex hormone-binding globuline* e de testosterona livre, interpretando os resultados como exposto na *figura 1*.

Para a avaliação da morfologia ovárica o exame de primeira linha é a ultrassonografia pélvica suprapúbica ou transvaginal, que permite uma caracterização da morfologia ovárica poliquística, sendo particularmente importantes o volume ovárico e a presença de quistos nos ovários (12 ou mais num ovário, com diâmetro entre 2 a 9 mm) - segundo os critérios de Rotterdam¹². Contudo, importa reforçar que a morfologia ovárica poliquística caracterizada por ultrassonografia não é suficiente (nem indispensável) para o diagnóstico da síndrome.

A síndrome do ovário poliquístico pode associar-se a complicações metabólicas (Diabetes tipo 2, Obesidade e Doenças Cardiovasculares).

Não há cura para a Síndrome do Ovário Poliquístico, sendo a terapêutica apresentada maioritariamente sintomática e orientada para as complicações.

Em suma, as escolhas terapêuticas para a Síndrome do Ovário Poliquístico baseiam-se na modificação do estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico (particularmente importantes quando associada a obesidade abdominal), cirurgia bariátrica em casos selecionados de obesidade mórbida, e a utilização de fármacos antidiabéticos orais (particularmente insulinosensibilizadores, como a metformina), contraceptivos orais e progestina e anti-androgénios.¹³

A metformina é um antidiabético oral da classe das biguanidas. É atualmente o fármaco

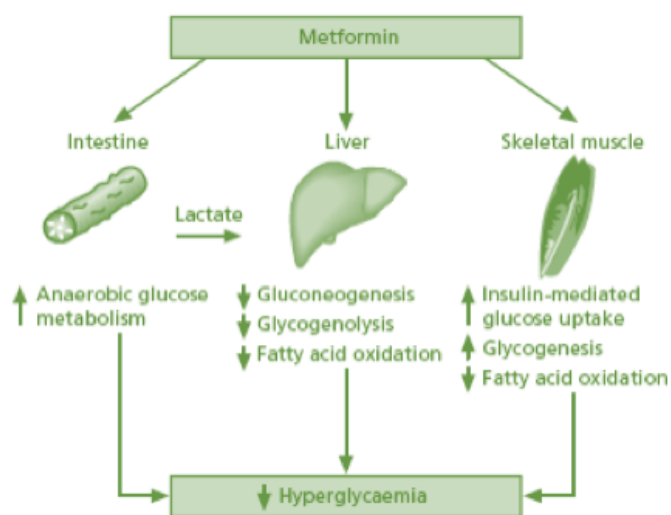


Figura 2 - Mecanismos de Ação da Metformina. Adaptado de Bailey CJ, Feher MD, Therapies for Diabetes,

de primeira linha no tratamento de doentes com Diabetes tipo 2, especialmente em doentes obesos ou com excesso de peso.

Apesar de ser usada para o tratamento de diabetes tipo 2 há cerca de 50 anos, o(s) mecanismo(s) de ação da metformina não está(ão) totalmente compreendido(s).

Sabe-se que atua no fígado

diminuindo a produção hepática de glicose (gliconeogénese) pela ativação da enzima *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK). Alguns outros efeitos possíveis são a diminuição do mecanismo de gliconeogénese renal, redução da absorção de glicose no trato gastrointestinal, aumento da conversão de glicose para lactato pelos enterócitos, estimulação direta da glicólise nos tecidos, aumento da remoção de glicose do sangue e redução dos níveis plasmáticos de glucagina.¹⁴

A metformina controla a hiperglicemia basal e a hiperglicemia pós-prandial sem, contudo, provocar hipoglicemia, sendo, portanto, um fármaco com ação euglicemiante.

A dose terapêutica de metformina varia entre os 500mg e os 2,55g diários. Os mais comuns efeitos secundários da metformina são efeitos gastrointestinais (anorexia, náusea, vômito, desconforto abdominal e diarreia), efeitos que ocorrem em 20% dos doentes e são dose-dependentes. Contudo, o efeito secundário mais importante, embora raro, é a acidose láctica.

O risco deste efeito é maior em doentes com doença renal crónica, alcoolismo, doença hepática crónica ou condições que predisponham a hipoxia crónica (doença pulmonar obstrutiva crónica), sendo, portanto, mais restrita a utilização de metformina nestes doentes (p.e. totalmente desaconselhada para doentes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 30 mL/min).

A descoberta de níveis flutuantes de autoanticorpos em doentes com Síndrome do Ovário Poliquístico abre um novo capítulo na pesquisa a nível molecular nesta doença e pode levar-nos a descobrir novas e melhores opções de tratamento num futuro próximo.

A análise de diferentes estudos científicos, meta-análises e artigos de revisão, permitiu a elaboração desta revisão do estado da arte da administração da metformina em doentes com Síndrome do Ovário Poliquístico.

DISCUSSÃO

Insulinorresistência na Síndrome do Ovário Poliquístico

Na patogênese da Síndrome do Ovário Poliquístico diversos fatores ainda não esclarecidos (tanto do eixo hipotálamo-hipófise-ovário como fatores externos a este sistema) geram uma condição de hiperatividade a nível das células da teca interna, com um aumento da síntese de androgénios – particularmente androstenediona. Estes fatores têm também um efeito nas células da granulosa, diminuindo a sua atividade e a da enzima P450 Aromatase, levando, por conseguinte, a uma menor conversão de androgénios em estrogénios. Estes fenómenos aliados a uma hipersecreção androgénica por parte da zona reticular da glândula supra-renal produzem um estado de hiperandrogenismo.

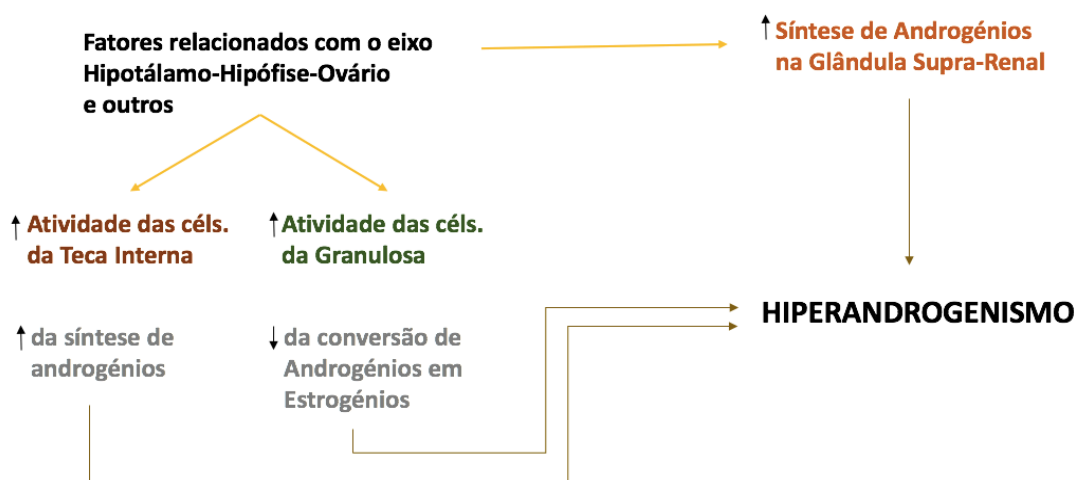


Figura 3 - Mecanismos relacionados com o hiperandrogenismo na Síndrome do Ovário Poliquístico. (Céls. - Células).

A Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Poliquístico prende-se com um ciclo vicioso em que o excesso de androgénios, reportado no anterior parágrafo, favorece o aumento de peso e a deposição de gordura abdominal, o que, por sua vez, agrava a resistência periférica à insulina e favorece o hiperinsulinismo compensatório.

Aparentemente, a insulinoresistência é um mecanismo de doença comum à maioria das doentes com Síndrome do Ovário Poliquístico¹⁵. As doentes apresentam moléculas de insulina sem alterações e recetores de insulina em níveis dentro da regularidade e de constituição normal. Contudo, parece haver um défice pós-recetor, ou seja, uma afeção da cascata de eventos intracelulares, depois da ligação da molécula ao seu recetor na membrana celular. Trata-se, portanto, de uma “resistência à insulina intracelular/pós-recetor”.¹⁶

Havendo uma insulinoresistência relativa, os níveis de insulina serão compensatoriamente elevados. Este hiperinsulinismo compensatório aumenta a produção de Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) por parte do fígado. Ambas as moléculas têm um efeito direto na produção de androgénios pelo ovário, tornando o hiperinsulinismo um dos mecanismos de doença mais importantes da síndrome.¹⁵

Consequentemente, é importante apostar numa terapêutica que diminua a gordura abdominal e o excesso de peso e interrompa este ciclo vicioso. A alteração do estilo de vida, com uma dieta saudável e exercício físico, é a maior componente do tratamento. No entanto, a esta medida, podem aliar-se diversas famílias farmacológicas, das quais se destacam, pelo exposto, os antidiabéticos orais insulinoinsensibilizadores, como a metformina.

Esta estratégia terapêutica revelou não só melhorar as comorbilidades metabólicas associadas à síndrome, mas também corrigir o excesso de androgénios (e sintomas associados) e reverter a infertilidade verificada¹³.

O uso da metformina na Síndrome do Ovário Poliquístico

Infertilidade

No tratamento da Síndrome do Ovário Poliquístico, em casos de infertilidade feminina, além da intervenção no estilo de vida (que deve ser o pilar principal da terapêutica de doentes obesas com Síndrome do Ovário Poliquístico) ¹⁶ utilizam-se fármacos indutores da ovulação como o clomifeno (fármaco anti-estrogénio utilizado como primeira linha no tratamento de infertilidade feminina), administração exógena de gonadotropinas e/ou cirurgia ovárica laparoscópica.

Segundo uma revisão sistemática¹⁶, de 2015, que se baseou em 8 estudos incluindo 707 mulheres, a metformina é eficaz no tratamento de anovulação em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico. Contudo, foi demonstrado que o uso de metformina nestas doentes está associado a melhores taxas de gravidez clínica (beta-hCG +), mas sem uma melhoria considerável no número de gravidezes com nado vivo, o que não demonstra um benefício significativo.

Ao comparar o uso de metformina ou de clomifeno no tratamento da anovulação, estes estudos revelam uma ligeira superioridade no uso de clomifeno, particularmente em mulheres obesas. No entanto, tem-se tornado cada vez mais claro, contrariamente às recomendações internacionais, que a metformina é uma alternativa ao clomifeno como fármaco de primeira linha no tratamento de mulheres não obesas com Síndrome do Ovário Poliquístico. Na verdade, a metformina não apresenta alguns dos efeitos secundários mais graves associados à utilização do clomifeno, nomeadamente, efeitos adversos endometriais (pode reduzir a recetividade ao embrião em determinadas mulheres a tomar clomifeno) e aumento da probabilidade de gravidez múltipla. Ao contrário da metformina, a utilização de clomifeno exige uma monitorização custosa dos ciclos de indução ovulatória. Outra vantagem importante da administração de metformina é a ausência de efeitos secundários a longo termo no ovário (já que o uso de clomifeno aumenta o risco de cancro no ovário).

Todos estes fatores promovem a metformina a fármaco de primeira linha para mulheres não obesas com Síndrome do Ovário Poliquístico, deixando os tratamentos referidos acima para os casos de insucesso com o uso de metformina.¹⁵

Androgenismo

Uma revisão sistemática¹⁵, de 2014, de 6 estudos randomizados controlados, confirmou que a metformina poder ter aplicação além das suas indicações reprodutivas, nomeadamente nos sintomas hiperandrogénicos. Comparando metformina com pilula contraceptiva oral combinada, num estudo com 104 mulheres, verificou-se que não há diferença significativa entre os dois fármacos no tratamento do acne e hirsutismo, contudo, no que toca à redução dos níveis séricos de androgénios e na regulação menstrual a metformina demonstrou ser menos eficaz.

A metformina apresenta uma elevada incidência de efeitos gastrointestinais, no entanto apresenta uma baixa incidência de efeitos não gastrointestinais, nomeadamente aqueles que levam ao abandono da terapêutica por parte do doente.¹⁵ Já a pílula contraceptiva oral combinada pode, dependendo de muitos outros fatores, apresentar efeitos secundários de índole metabólica, o que está de acordo com um aumento do risco cardiovascular destas doentes.¹⁷

Síndrome Metabólica

Uma meta-análise¹⁸, de 2015, cujo objetivo era avaliar os efeitos da metformina nos valores séricos de adipocitocinas (adiponectina, resistina, visfatina e leptina) reuniu resultados de 744 mulheres (com Síndrome do Ovário Poliquístico que iniciaram terapia com metformina), de 4 diferentes estudos. A administração de metformina (850 mg por dia) foi associada a um aumento dos níveis de adiponectina e um decréscimo dos níveis de leptina, o que sugere uma diminuição da obesidade, da insulinoresistência e de outras doenças metabólicas que configuram o Síndrome Metabólica.

Um estudo¹⁹ de 2015, com o objetivo de avaliar o efeito da metformina nos níveis séricos de homocisteína (associado a um aumento do risco cardiovascular) e outros parâmetros metabólicos, avaliou, durante 3 meses, 33 doentes com Síndrome do Ovário Poliquístico selecionadas aleatoriamente. Antes do início da terapêutica com metformina (850 mg por dia) e após 3 meses, foram avaliados os níveis de homocisteína, glicemia pós administração de glicose oral, perfil lipídico (LDL, HDL, colesterol total, triglicéridos) e Índice de Massa Corporal (IMC). O tratamento demonstrou um benefício na diminuição do IMC, dos níveis séricos de homocisteína e dos níveis de glicémia pós administração de glicose oral, sem evidência de efeitos no perfil lipídico.

Associações de fármacos

Um estudo clínico²⁰ de 2016, com trinta e nove mulheres divididas em três grupos (tratadas com alfacalcidol – análogo da vitamina D -, tratadas com metformina e tratadas com ambos os fármacos), pretendia comprovar o benefício acrescido na suplementação de vitamina D em doentes com Síndrome do Ovário Poliquístico e com Síndrome Metabólico, durante 6 meses. O estudo atentou na regularidade menstrual, hirsutismo e fertilidade como parâmetros a avaliar. Contudo, verificou-se que não havia um efeito significativo nos valores de androgénios nem uma reversão sintomatológica do hiperandrogenismo, em mulheres que não estivessem medicadas com metformina. Houve sim uma evidência da potenciação do efeito da metformina com a associação testada, nomeadamente na redução bioquímica dos níveis de testosterona. Não foi significativo o efeito da adição de vitamina D ao tratamento com metformina no que diz respeito à clínica do hiperandrogenismo e à taxa de fertilidade.

Um estudo²¹ mais antigo, de 2003, pretendia avaliar a adição de pioglitazona à terapia com metformina no tratamento de insulinorresistência em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico. A pioglitazona é um fármaco utilizado em doentes com Diabetes tipo 2, que, sendo um agonista dos recetores PPAR- γ , diminui a resistência periférica à insulina no tecido adiposo e muscular. O estudo, que acompanhou as doentes durante 6 meses, demonstrou, através da avaliação da glicémia em jejum e pós-prandial, um aumento significativo da ação periférica da insulina com a utilização de esta associação de fármacos. Este efeito aditivo da terapêutica combinada foi confirmado por estudos subsequentes.²² Contudo, a suspeita de efeitos teratogénicos e um potencial aumento de peso associados à pioglitazona têm limitado a sua utilização em doentes com Síndrome do Ovário Poliquístico. Mais estudos clínicos randomizados controlados são necessários para avaliar os efeitos hormonais e metabólicos, e, com isto, os prós e os contras da utilização desta associação.

A partir de uma meta-análise²³, de 2015, que analisou 4 estudos clínicos randomizados controlados, com o objetivo de investigar os efeitos terapêuticos da associação de metformina e estatinas na Síndrome do Ovário Poliquístico, foi possível retirar as seguintes conclusões: esta combinação de fármacos demonstrou melhorar os níveis séricos de lípidos e de parâmetros inflamatórios, particularmente PCR, mas não demonstrou efeitos significativos na redução dos parâmetros bioquímicos e clínicos do hiperandrogenismo e da resistência periférica à ação da insulina.

Gravidez

O decurso da gravidez implica a função coordenada de múltiplos mecanismos endócrinos, e qualquer rutura neste equilíbrio formado pode comprometer o bem-estar materno-fetal durante a gravidez e após o parto.

A Síndrome do Ovário Poliquístico é uma condição que aumenta o risco de complicações da gravidez, como, por exemplo, aborto espontâneo, estados hipertensivos associados à gravidez, parto pré-termo, entre outros. Dentro dos mecanismos fisiopatológicos associados à Síndrome do Ovário Poliquístico, a insulinoresistência pode ser um importante alvo terapêutico, nomeadamente, com o uso da metformina como insulino-sensibilizador.

Usualmente identificado como fármaco a evitar durante a gravidez, um artigo de revisão²⁴, efetuado em 2014, agregou 15 estudos científicos, num total de 543 participantes, que demonstram uma evidência crescente de segurança na utilização da metformina durante a gravidez.

O uso de metformina tem demonstrado reduzir a taxa de aborto espontâneo em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico, além de demonstrar melhor controlo metabólico durante a gravidez do que outros antidiabéticos orais e insulina.

CONCLUSÃO

A utilização da metformina na Síndrome do Ovário Poliquístico apresentou vantagens em relação a várias classes de fármacos amplamente utilizados.

No tratamento da Síndrome Metabólica, o uso da metformina demonstrou um aumento dos níveis de adiponectina e redução dos níveis de leptina, promovendo uma diminuição do I.M.C. e da insulinoresistência. Um aumento mais expressivo da ação periférica da insulina é possível com a associação de metformina com pioglitazona. Contudo, o efeito teratogénico e o potencial aumento de peso associados à pioglitazona têm limitado a sua utilização nestas doentes. Verificou-se também uma diminuição dos níveis de homocisteína, fator independente de risco cardiovascular.

No que toca à ação no perfil lipídico, apenas a associação metformina com estatina demonstrou um efeito adicional (em comparação ao uso de estatinas em monoterapia).

No tratamento da infertilidade, o uso de metformina nestas doentes está associado a melhores taxas de gravidez clínica (beta-hCG +), mas sem uma melhoria considerável no número de gravidezes com nado vivo, o que não demonstra um benefício significativo.

No que toca aos sintomas hiperandrogénicos, a metformina demonstrou ser menos eficaz do que a pilula contraceptiva oral combinada na redução dos níveis séricos de androgénios e na regulação menstrual. Foi, contudo, demonstrada a potenciação do efeito da metformina associada a vitamina D, nomeadamente, na redução bioquímica dos níveis de testosterona.

Com um bom perfil de segurança durante a gravidez, a metformina demonstrou reduzir a taxa de aborto espontâneo, além de promover um melhor controlo metabólico do que outros antidiabéticos orais ou insulina.

AGRADECIMENTOS

Apesar da especialidade médico-cirúrgica que me apaixonou ser a Ginecologia/Obstetrícia, a saúde da mulher está, inevitavelmente, ligada à endocrinologia. A Síndrome do Ovário Poliquístico é um tema importante, atual e muito frequente, e todo e qualquer contributo para a pesquisa, a compreensão e o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas afetará muitas mulheres e, inclusivamente, a taxa de fertilidade.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por tudo o que tive a oportunidade de aprender ao longo destes anos, e pela vontade de aprender ainda mais que me despertou, aos professores, aos colegas e a todos os doentes que encontro no hospital e que dão razão de existir a esta profissão. Não posso deixar de agradecer ao Professor Doutor Mário Rui Mascarenhas pela disponibilidade, pela motivação e pela atenção ao longo da elaboração deste trabalho. A medicina, mais do que ler os livros conceituados, é uma aprendizagem contínua com os pares.

O agradecimento final vai para a minha família, que nunca, em qualquer circunstância, deixa de me apoiar, acompanhar e motivar, e para os meus amigos que são o principal motivo pelo qual cada vez que olho para esta faculdade sinto que a recordarei para o resto da minha vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang A, Brennan K, Azziz R (April 2010). "Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria". *Fertil. Steril.* **93** (6): 1938–41. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.138.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-49, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-032046>.
3. Effects of Metformin Treatment on Homocysteine Levels and Metabolic Parameters of Women With Polycystic Ovary Syndrome Soheila Riahinejad; M.D., Ahmad Mirdamadi; M.D., Elham Alizadeh Medical School, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran. Received March 2015; Revised and accepted October 2015 Vol. 9, No. 4, November 2015 jfrh.tums.ac.ir Journal of Family and Reproductive Health
4. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, et al. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
6. Ehrmann. D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352, 1223–1236.
7. Balen A, Glass M. Bonnar John, Dunlop William., editors. What's new in polycystic ovary syndrome? *Recent Advances in Obstetrics and Gynecology* 23. 2005;11:147–158.
8. Prevalence of hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome in female-to-male transsexuals. A. Becerra Fernandez, R. Villar, G. Perez Lopez & M. Menacho Roman. *Endocrine Abstracts* (2012) 29 P957
9. Franks S & Berga SL. Does PCOS have developmental origins? *Fertility and Sterility* 2012 97 2–6. (doi:10.1016/j.fertnstert.2011.11.029)
10. Ezeh U, Yildiz BO & Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E1088–E1096.

11. Mobeen, Hifsa; Afzal, Nadeem; Kashif, Muhammad. Polycystic Ovary Syndrome May Be na Autoimmune Disorder (Review Article); 2016; Hindawi Publishing Corporation; Scientifica; Volume 2016, Article ID 4071735, 7 pages
12. Ezeh U, Yildiz BO & Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E1088–E1096.
13. Conway, Gerard; Dewailly, Didier; Diamanti-Landarakis, Evanthia; Escobar-Morreale, Héctor F.; Franks, Stephen; Gambineri, Alessandra; Kelestimur, Fahrettin; Macut, Djuro; Micic, Dragan; Pasquali, Renato; Pfeifer, Marija; Pignatelli, Duarte; Pugeat, Michel; Yildiz, Bulent O. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, (2014) 171, P1–P29
14. Katzung, B. Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs. In: *Basic & Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill Medical: 10th edition; 2006.
15. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome Neil P. Johnson^{1,2,3,4,5}
16. Melo, Anderson Sanches; Ferriani, Rui Alberto; Navarro, Paula Andrea. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*. 2015;70(11):765-769. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
17. Wingrave SJ. Oral contraception and circulatory risks. *Contracept Fertil Sex (Paris)*. 1984 Oct;12(10):1111-6.
18. Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 16;10(10):e0140565. doi: 10.1371/journal.pone.0140565. eCollection 2015.
19. Soheila Riahinejad; M.D., Ahmad Mirdamadi; M.D., Elham Alizadeh. Effects of Metformin Treatment on Homocysteine Levels and Metabolic Parameters of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Family and Reproductive Health* Vol. 9, No. 4, November 2015 jfrh.tums.ac.ir
20. Dravecká, Ingrid; Figurová, Jana; Javorsky, Martin; Petříková, Jana; Val'ková; Monika; Lazúrová, Ivica. The effect of alfalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome – a preliminar study. 2016. *Physiol Res.*;

21. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, et al, 2003 Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 18: 1210-1218.
22. Valsamakis, Georgios; Lois, Lostas; Kumar, Sudhesh, Mastorakos, George. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS); *HORMONES* 2013, 12(3):363-378
23. Sun J, Yuan Y, Cai R, et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e007280. doi:10.1136/bmjopen-2014-007280
24. Joselyn Rojas, Mervin Chávez-Castillo, and Valmore Bermúdez. The Role of Metformin in Metabolic Disturbances during Pregnancy: Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Reproductive Medicine* Volume 2014, Article ID 797681, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/797681>