

# Resistência insulínica na Síndrome dos Ovários Policísticos deve ser sempre tratada?

*Should insulin resistance be always treated in Polycystic Ovary Syndrome?*

## Editorial

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a afecção endócrina mais frequente da mulher durante o período reprodutivo, ocorrendo em porcentagens entre 4 e 16% em mulheres com fator familiar importante. Houve muito debate sobre a caracterização desta entidade nos últimos anos<sup>1-3</sup>. Contudo, o último critério da *Society for Androgen Excess* estabeleceu que as mulheres deveriam ter hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou hiperandrogenismo) e disfunção ovariana (anovulação e/ou ovários policísticos). Além disso, as outras causas de anovulação crônica deveriam ser excluídas<sup>4</sup>. Esta questão, embora ainda muito discutida, parece estar bem consolidada<sup>4</sup>. Todavia, esta afecção está associada à resistência insulínica (RI) e importante potencial para desenvolver diabetes melito<sup>1</sup>. O debate mais relevante atualmente diz respeito a quais pacientes deveriam ser tratadas com os agentes sensibilizadores de insulina, uma vez diagnosticada a RI<sup>5-7</sup>.

Devido ao abuso de prescrições desta substância sem uma indicação clara, a SOGESP (Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Estado de São Paulo) promoveu em 2012 uma revisão sistemática sobre o emprego da metformina no tratamento de mulheres com ovários policísticos<sup>8</sup>. Nesta revisão, os autores analisaram os seguintes parâmetros: melhora no padrão menstrual, fertilidade, androgenemia, peso e parâmetros cardiovasculares, como pressão arterial sistêmica e metabólitos glicêmicos e lipídicos<sup>8</sup>.

Em relação ao ciclo menstrual, a metformina melhora a regularidade do ciclo em mulheres com SOP, apesar da baixa qualidade dos estudos que comprovam este efeito. Sabe-se que os contraceptivos hormonais são mais eficazes, principalmente quando a paciente não deseja gestar. Da mesma forma, estas mulheres podem ter maior chance de gravidez e nascidos vivos com o uso da metformina. Não há consenso do seu uso como primeira linha de tratamento na indução de ovulação, nem nos tratamentos de alta complexidade como a fertilização in vitro. Nestes casos, o melhor seria o emprego do clomifeno ou das gonadotrofinas. Apesar de a síndrome de hiperestimulação ovariana ser evento raro, as evidências de proteção da metformina contra esta intercorrência são poucas<sup>8</sup>.

A metformina interfere pouco na concentração da proteína ligadora (carreadora) dos esteroides sexuais (SHBG), mas há redução da hiperandrogenemia durante o uso deste fármaco<sup>8</sup>, sugerindo que a melhora do ciclo menstrual pode também ser reflexo da produção de androgênios. Contudo, é preciso salientar que, em muitos casos, a redução da testosterona

### Correspondência

José Maria Soares Júnior  
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225, Instituto Central, 10º Andar  
CEP: 05403-010  
São Paulo (SP), Brasil

### Recebido

03/01/2014

### Aceito com modificações

04/02/2014

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil, e Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Disciplina de Ginecologia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

sérica não reflete a melhora no hirsutismo, e também há críticas sobre a forma das determinações séricas dos androgênios: os ensaios utilizados na prática para as dosagens são padronizados para homens, que têm níveis 10 vezes maiores que as mulheres e, portanto, os resultados obtidos para o sexo feminino são vistos com restrições e alvo de muitas críticas<sup>9</sup>.

Os estudos que avaliam o peso e/ou circunferência abdominal das mulheres com SOP não mostram melhora com o uso da metformina<sup>8</sup>. De fato, em estudo realizado no Brasil, a metformina não se mostrou capaz de reduzir o índice de massa corpórea e nem a circunferência abdominal, não se justificando, assim, o seu uso para emagrecimento<sup>10</sup>. Quanto ao risco de complicações cardiovasculares, não se observou vantagens do uso da metformina sobre a pressão arterial sistêmica, índices de glicemia de jejum e perfil lipídico. Todavia, ela reduz a insulinemia das mulheres com SOP<sup>8</sup>. Contudo, há discussão sobre qual seria a melhor forma de diagnosticar a resistência insulínica e a sensibilidade dos testes de diagnóstico<sup>10</sup>. Consenso de especialistas sugere apenas tratar as pacientes com intolerância à glicose, já estabelecida como forma de prevenir o diabetes melito e diminuir o risco cardiovascular<sup>11</sup>. Entretanto, é sabido que a própria resistência insulínica e a elevação de seus níveis circulantes pode levar a disfunção endotelial e precede a instalação da intolerância à glicose, sendo, portanto, um fator de risco de doença cardíaca. O mais importante é estabelecer em que momento equais as pacientes se beneficiariam da metformina e, portanto, quais deveriam ser tratadas. Alguns parâmetros como história familiar de diabetes melito e doença cardiovascular poderiam ser empregados como critérios, assim como a presença de *acantose nigricans*, que seria reflexo do aumento da insulina circulante, mas ocorre em menos de um quinto das mulheres com SOP<sup>12</sup>. Também é possível recorrer às dosagens bioquímicas da insulina. As determinações da insulina de jejum são questionáveis, visto que muitos *kits* comerciais apresentam reações cruzadas com a pró-insulina, o que poderia levar a resultados errôneos. Outros, ainda, admitem a dosagem de insulina durante o teste de intolerância à glicose, principalmente na última dosagem. O ideal seria o *clamp* euglicêmico, mas este é inviável na prática clínica<sup>13</sup>. Pelo exposto, é possível perceber que o emprego dos sensibilizadores da insulina ainda é um campo obscuro do conhecimento clínico em relação ao tratamento de pacientes com SOP.

Não podemos esquecer que, além da metformina, as glitazonas também podem ser empregadas em mulheres com SOP. Neste ponto, Batista et al.<sup>14</sup> mostraram que a rosiglitazona pode ser benéfica, levando à redução da insulinemia e à modificação dos parâmetros metabólicos após quatro meses de tratamento. Contudo, este fármaco aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio em mulheres diabéticas<sup>15</sup>. Não sabemos qual seria o efeito a longo prazo das glitazonas sobre o sistema cardiovascular.

As evidências publicadas indicam que o melhor tratamento seria a atividade física regular e orientação nutricional adequada em mulheres com sobrepeso ou obesas<sup>10,16</sup> que potencialmente teriam grande chance de serem portadoras de RI. Todavia, esta prática é de difícil difusão e incorporação à rotina diária nos grandes centros urbanos, onde a população não tem condições e tempo para se alimentar corretamente e/ou realizar atividade física, que são necessárias para a perda de peso e melhora da resistência insulínica. Portanto, estas pacientes não deveriam também fazer parte do tratamento medicamentoso com os agentes sensibilizadores do receptor de insulina? Ou deveríamos aguardar o desenvolvimento da intolerância à glicose para a sua prescrição? Talvez não tenhamos resposta imediata para estas perguntas, mas serão questões para futuras pesquisas, principalmente em nosso país, onde a porcentagem de obesas está se elevando. Este fenômeno pode também ser seguido pelo aumento de mulheres com resistência insulínica e de todas as suas repercussões na saúde feminina.

O uso de metformina para tratar a resistência à insulina, segundo as Recomendações da SOGESP<sup>8</sup>, está em concordância com o consenso da ASRM e ESHERE<sup>17</sup>, que orienta indicar a prescrição deste fármaco apenas quando a intolerância à glicose está instalada, o que denota grande cautela no seu uso. Considerando que a metformina é, comprovadamente, um excelente sensibilizador de insulina e seus efeitos colaterais são mínimos e contornáveis, bem como de baixo risco para as usuárias, é de se perguntar: devemos esperar que o quadro da resistência insulínica piore para a sua prescrição? Lembramos que a resistência insulínica está relacionada com disfunção endotelial que progride com o tempo. Acreditamos ainda que o ginecologista está apto para prescrever este fármaco devido às repercussões da resistência insulínica na mulher com SOP. Diante deste cenário, há um dilema a ser dirimido nas próximas pesquisas sobre o uso dos agentes sensibilizadores do receptor de insulina ainda na fase de resistência insulínica como profilaxia das consequências da disfunção endotelial relacionada com a hiperinsulinemia.

## Referências

1. Baracat EC, Soares-Junior JM. [Polycystic ovaries: insulin resistance and metabolic syndrome]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):117-9. Portuguese.
2. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2014 Jan 16. [Epub ahead of print]
3. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
5. Ravn P, Haugen AG, Glintborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss. *Minerva Endocrinol.* 2013;38(1):59-76.
6. Bates GW, Legro RS. Longterm management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1-2):91-7.
7. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG.* 2013;120(3):267-76.
8. Brasil. Associação de Obstetrícia e Ginecologia de São Paulo (SOGESP). Metformina para mulheres com síndrome dos ovários policísticos: revisão sistematizada, metanálise e recomendações[Internet]. 2012. (Recomendações SOGESP Tema 13) [citado 2013 Dez 01]. Disponível em: <<http://www.sogesp.com.br/recomendacoes-sogesp/2012/tema-13-metformina-para-mulheres-com-sindrome-dos-ovarios-policisticos-revisao-sistematizada-metanalise-e-recomendacoes>>
9. Vesper HW, Botelho JC. Standardization of testosterone measurements in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(3-5):513-9.
10. Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, Bagnoli VR, Soares JM Jr, et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):182-5.
11. Pasquali R, Gambineri A. Glucose intolerance states in women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(8):648-53.
12. Dong Z, Huang J, Huang L, Chen X, Yin Q, Yang D. Associations of acanthosisnigricans with metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *J Dermatol.* 2013;40(3):188-92.
13. Saxena P, Prakash A, Nigam A. Efficacy of 2-hour post glucose insulin levels in predicting insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(1):20-2.
14. Batista JG, Soares-Jr JM, Maganhin CC, Simões RS, Tomaz G, Baracat EC. Assessing the benefits of rosiglitazone in women with polycystic ovary syndrome through its effects on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor-binding protein-3 and insulin resistance: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(3):283-7.
15. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
16. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92.
17. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod.* 2008;23(3):462-77.