

O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP)

Use of insulin sensitizers in the treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome (POS)

Editorial

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição heterogênea, que apresenta grande variedade de sintomas clínicos e alterações endócrinas e metabólicas. É a mais frequente endocrinopatia da população feminina jovem. Afeta cerca de 5–10% das mulheres em idade reprodutiva¹, sendo a maior causa de infertilidade nas pacientes anovuladoras². Seu tratamento é baseado na sintomatologia preponderante, mas muitas controvérsias existem, principalmente envolvendo a resistência periférica à insulina. Estima-se que essa condição esteja presente em cerca de 50% das mulheres com SOP e, sobretudo, nas obesas, atingindo quase 70%^{3,4}.

Nas últimas duas décadas, foi demonstrado o papel crucial da resistência periférica à insulina, com consequente hiperinsulinemia compensatória, como importante fator fisiopatológico. A hiperinsulinemia contribui ao estimular diretamente as células da teca-ovariana, ativando os receptores de IGF-1⁵, corroborando assim para a maior secreção androgênica e, ao mesmo tempo, suprimindo a produção da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), levando a uma maior disponibilidade das frações livres dos androgênios⁶.

Desse modo, a indução ovariana na mulher infértil é muito variável e instável, com um limiar muito tênue entre o hiperestímulo ovariano e a baixa resposta, pois é comum o excessivo recrutamento folicular típico da SOP, mas a elevação androgênica também contribui para sua precoce atresia. Logo, os agentes sensibilizadores de insulina vêm sendo avaliados desde meados dos anos 1990, tendo a metformina (MTF) como o seu representante mais estudado, ao impedir a excessiva ação insulínica nas células da teca, chegando, inclusive, a restabelecer os ciclos ovulatórios⁷. Assim, muitos pesquisadores se dispuseram a utilizar essa medicação como opção inicial no tratamento da SOP⁸. Posteriormente, demonstrou-se que esses resultados eram contraditórios, pois incorriam em diversos vícios metodológicos, sobretudo a falta de critérios para determinar a resistência periférica à insulina, além do pequeno número de pacientes e a extrema heterogeneidade dos grupos^{8,9}. Dessa forma, para que os hipoglicemiantes orais tenham relevância no tratamento da SOP, é fundamental a pesquisa da resistência insulínica e a determinação de quais mulheres realmente irão se beneficiar de sua administração. É importante ainda salientar que sua eficácia na melhoria dos sintomas geralmente ocorre somente após três a seis meses de uso⁷.

Correspondência

José Maria Soares Júnior
Rua Napoleão de Barros 715 – 7º andar
Vila Clementino
CEP: 04024-002
São Paulo (SP), Brasil

Recebido

23/11/2011

Aceito com modificações

04/01/2012

¹ Disciplina de Ginecologia Endocrinológica do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Huntington Medicina Reprodutiva – São Paulo (SP), Brasil.

² Programa de Pós-graduação (Doutorado) do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Huntington Medicina Reprodutiva – São Paulo (SP), Brasil.

³ Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.
Conflito de interesses: não há.

Opções de tratamento na infertilidade

Além da investigação inicial do casal infértil, a perda de peso deve ser encorajada antes de se iniciar qualquer tratamento, sobretudo nas mulheres obesas que desejam engravidar^{10,11}, já que a indução da ovulação é menos efetiva quando o índice de massa corpórea (IMC) é maior que 28–30 kg/m² (Tang et al.)². Ademais, a perda de peso de cerca de 5–10% da massa corpórea melhora a sensibilidade à insulina e, em grande parte, restaura a ovulação¹². Assim, a principal atitude inicial a ser tomada deve ser a mudança no estilo de vida, a prática de exercícios¹³ e a restrição dietética¹⁴. Além dessas medidas, se comprovada laboratorialmente a resistência à insulina, é aconselhável o uso da MTF, pois poderá contribuir com a melhor foliculogênese e até ao retorno aos ciclos ovulatórios, além da diminuição do IMC^{14,15}.

Nas mulheres anovuladoras com SOP, o citrato de clomifeno (CC) ainda é a droga de escolha; entretanto, também aumenta a chance de multiparidade em 10%^{15,16}. Cerca de 80% irão responder ao estímulo ovariano com clomifeno, mas apenas 50% irão engravidar em até seis meses de tratamento¹⁷. Aquelas consideradas resistentes ao clomifeno (falta de ovulação após dois ciclos) ou com ausência de gestação após seis meses de CC, podem se beneficiar da associação com a MTF, sobretudo, as obesas e aquelas com comprovada hiperinsulinemia^{18,19}. Nesses casos, se comprovada a resistência à insulina, o uso da MTF, na dose de 1,5 g ao dia, por três meses, tende a melhorar o estímulo ovulatório. Vale ressaltar que a MTF não deve ser utilizada como indutor isolado²⁰.

Nos casos de insucesso, devemos utilizar as gonadotrofinas, de preferência o FSH recombinante, pela não atividade junto às células da teca, associados não só a ciclos de coito programado, mas também de inseminação intrauterina. As doses iniciais devem ser mínimas, com contínua monitorização ultrassonográfica e aumento gradual de doses, se comprovada a falta de crescimento folicular. Em geral, os resultados com a administração do FSH são superiores, não só pela melhor atividade folicular, mas corrobora ainda pelo sincronismo endometrial, que o CC não apresenta. O uso da MTF também é benéfico, se corretamente indicado em associação às gonadotrofinas, por aprimorar o desenvolvimento folicular, tornando-o mais fisiológico e, assim, melhorando as taxas de gestação, sem elevar o risco de multiparidade²¹.

Devemos considerar a fertilização *in vitro* (FIV), para aquelas pacientes sem sucesso com as táticas anteriormente descritas. A atividade da MTF ainda é escassa e controversa quanto à gestação²², mas auxilia na prevenção da síndrome de hiperestímulo ovariano²³.

Em síntese, a resistência insulínica deve sempre ser avaliada nas mulheres com SOP, pois é reconhecida sua ação deletéria junto às células da teca-granulosa, sobretudo nas obesas, quando é mais prevalente. Seu uso, quando apropriado, por, pelo menos, três a seis meses, em doses de 1,5 g/dia, tende a restabelecer a ovulação²⁴. Além disso, o aconselhamento pré-concepcional, com a modificação do estilo de vida e a redução de peso, por meio de atividade física e dieta, é eficaz em reaver os ciclos ovulatórios.

Referências

1. Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(Suppl 1):S7-8.
2. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21(1):80-9.
3. Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1454-60.
4. 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(1):41-7.
5. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36.
6. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424-33.
7. Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertil Steril*. 2008;90(1):14-6.
8. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1387-99.
9. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):959-68.
10. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77.
11. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5(5):529-40.

12. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):105-11.
13. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):171-83.
14. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD007506.
15. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57-68.
16. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1059-66.e1-7.
17. National Guideline Clearinghouse [Internet]. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2011 [cited 2011 Oct 10]. Available from: <<http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=4807>>
18. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1432-7.
19. Katsiki N, Hatzitolios AI. Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(6):466-76.
20. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551-66.
21. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2879-86.
22. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1416-25.
23. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006105.
24. Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in women with PCOS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD006226.