

## **Amenorréia Secundária: Tratamento pelo Médico de Família e Comunidade**

### **Autores:**

*Carmen V. Giacobbo Daudt*

*Maria Eugênia Bresolin Pinto*

### **Supervisão:**

Airton Tetelbom Stein

Eno Dias de Castro Filho

### **CONFLITO DE INTERESSE:**

**Nenhum conflito de interesse declarado.**

### **DEFINIÇÃO DO PROBLEMA PARA O Médico de Família e Comunidade:**

Qual a melhor abordagem terapêutica das causas mais freqüentes de amenorréia secundária nos pacientes atendidos em ambulatório de atenção primária?

### **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Foram consultadas as bases de dados Medline, através do PubMed e a base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, através da BVS. Para a estratégia de busca utilizou-se perguntas estruturadas na forma de P.I.C.O (Paciente, Intervenção, Controle e Outcome). A sintaxe resultante da busca realizada em 11 de setembro de 2006 foi a seguinte: ("Amenorrhea/therapy"[MeSH] OR (hypothalamic amenorrhea AND therapy) OR "Polycystic ovary syndrome/therapy"[MeSH] OR (endometrial synechiae AND therapy) OR "Hyperprolactinemia/therapy"[MeSH] OR "Ovarian Failure, Premature/therapy"[MeSH]), resultando em 4878 publicações. Quando acrescentados os *limits*: All Adult: 19+ years, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Female, Humans e Field: title/ abstract, a busca resultou em 236 artigos. Quando selecionadas as publicações dos últimos 10 anos, foram selecionadas 169 publicações. A seguir, pelo *abstract*, foram selecionados 50 trabalhos relevantes quanto à questão clínica e força de evidência, sendo que 22 deles preencheram os critérios de inclusão e foram utilizados na

diretriz. Além disso, foi utilizado material impresso relevante para responder a questão clínica.

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA: <sup>1</sup>**

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**Critérios de inclusão:** Estudos que abordassem o tratamento de pelo menos um dos diagnósticos das principais causas de amenorréia secundária realizado em nível ambulatorial. Estudos realizados em pacientes adultas e do sexo feminino. Ensaios clínicos randomizados e metanálises publicadas nos últimos 10 anos. Alguns artigos citados como referência dos artigos originais foram incluídos devido à relevância do tema para esta diretriz.

**Critérios de exclusão:** Estudos que abordassem exclusivamente o tratamento de amenorréia primária, amenorréia induzida por tratamento com quimioterápicos, assim como publicações sobre o tratamento específico de endocrinopatias como diabetes, tireoideopatias e síndrome de Cushing. Artigos que não eram aplicáveis na prática da ambulatorial também foram excluídos.

**DIRETRIZ –**

O tratamento da paciente com amenorréia secundária, depois de estabelecido o diagnóstico etiológico, deve ser manejado de acordo com o diagnóstico específico, quando possível. Em termos didáticos dividiremos a abordagem do tratamento conforme a causa de amenorréia secundária.

**Anovulação crônica estrogênica:**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a causa mais comum de anovulação crônica estrogênica. É caracterizada pelo aumento da secreção de LH, insulina e

androgênios. Os achados clínicos nestas pacientes incluem: oligomenorréia ou amenorréia, sangramento uterino disfuncional, hirsutismo, obesidade e / ou infertilidade anovulatória <sup>2</sup> (B). O tratamento da paciente dependerá das manifestações específicas da doença.

Mulheres com SOP com frequência apresentam resistência à insulina, risco aumentado de desenvolverem diabetes tipo II, dislipidemia e doença cardiovascular <sup>3</sup> (B). Estudo mostrou que a prevalência de diabetes tipo II é sete vezes maior em mulheres com SOP <sup>4</sup> (B). Mudanças de estilo de vida como dieta e atividade física devem ser estimuladas nas pacientes obesas com síndrome dos ovários policísticos. A perda de peso leva à diminuição dos níveis de androgênios, melhora do hirsutismo, dos ciclos menstruais e melhora da resistência à insulina. Conseqüentemente, melhora parâmetros cardiovasculares e reprodutivos <sup>5, 6, 7, 8</sup> (B). Da mesma forma, a paciente deve ser submetida a rastreamento de dislipidemia com perfil lipídico que inclua colesterol total, frações e triglicerídeos, assim como teste de tolerância com 75g de glicose <sup>7, 9, 10</sup> (A). Mulheres com SOP apresentam uma maior prevalência de intolerância à glicose e diabetes tipo II não diagnosticado. Apesar da obesidade e idade aumentarem este risco, a intolerância à glicose e diabetes pode ocorrer em mulheres jovens, não-obesas com diagnóstico de SOP <sup>11</sup> (C). É importante enfatizar que entre aquelas mulheres com intolerância à glicose, o subgrupo com risco aumentado de desenvolvimento de diabetes tipo II, a glicemia de jejum não é um preditor fidedigno da concentração de glicemia de 2 horas, o ponto de tempo utilizado para confirmar o diagnóstico. Então parece adequado definir que o teste de tolerância à glicose deva ser indicado a todas as pacientes com SOP no diagnóstico e, após, anualmente <sup>9</sup> (A).

Os anticoncepcionais orais são os fármacos mais comumente utilizados e com benefícios comprovado no tratamento dos distúrbios menstruais e hiperandrogenismo (hirsutismo) em mulheres com síndrome dos ovários policísticos que não tencionam restauração da fertilidade <sup>12, 13</sup> (B). Além disso, quando o principal objetivo é o tratamento do hirsutismo, pode ser associada uma droga antiandrogênica como ciproterona (50mg / dia), espironolactona (100mg / dia), flutamida (250mg / dia), finasteride (5-7,5 mg / dia) <sup>7, 14, 15, 16, 17</sup> (B). Não está definido qual dos tratamentos antiandrogênicos é o mais efetivo em combinação com anticoncepcional oral, assim como qual o anticoncepcional mais adequado.

O tratamento inicial de infertilidade devido à disfunção ovulatória (anovulação, deficiência da fase lútea) na maioria das mulheres tem sido o antiestrogênico citrato de clomifeno <sup>7, 18, 19, 20</sup> (A). Este fármaco atua aumentando a liberação de gonadotrofinas hipofisárias, promovendo o recrutamento folicular. Mais de 70% das pacientes irão ovular com esta medicação. Pacientes que não ovulam com a dose máxima de 150mg são consideradas resistentes ao citrato de clomifeno <sup>18,19</sup> (A). Desenvolvimento multifolicular é relativamente comum com citrato de clomifeno e o risco de gestação múltipla (maioria gemelar) é aumentado em aproximadamente 8% <sup>20</sup> (D). Terapias combinadas envolvendo citrato de clomifeno e outros agentes (metformina, glicocorticóides, gonadotrofinas exógenas) podem ser efetivas quando o tratamento apenas com essa medicação falha em induzir a ovulação <sup>20</sup> (D). Revisão sistemática mostrou que a adição de metformina ao citrato de clomifeno resulta em melhora na ovulação e nas taxas de gestação em mulheres com SOP, independente de serem resistentes ao citrato de clomifeno <sup>21</sup> (B). A dose usual do citrato de clomifeno é de 50mg a 100mg ao dia do 3º ao 7º dia do ciclo menstrual durante não mais do que 6 ciclos. Estudo recentemente realizado sugeriu que o tratamento precoce (dia 1-5) com citrato de clomifeno está associado com maiores índices de gestação <sup>22</sup> (B). Na mesma linha, o papel de fármacos como as biguanidas (metformina) e glitazonas, que aumentam a sensibilidade periférica à insulina, vem sendo bastante estudado quanto aos efeitos metabólicos e hormonais na síndrome dos ovários policísticos <sup>23, 24, 25, 26</sup> (A). Ensaios clínicos têm demonstrado que a metformina melhora a resistência à insulina, diminui os androgênios e restaura a função ovulatória e ciclicidade menstrual <sup>16, 18, 25, 26, 27</sup> (B). Resultado de ensaio clínico prévio demonstrou que o tratamento com metformina pode trazer benefícios metabólicos e hormonais semelhantes em mulheres obesas e não-obesas com síndrome dos ovários policísticos <sup>13</sup> (B). Revisão sistemática e metanálise publicada em 2003 mostrou que a metformina é um tratamento efetivo para anovulação em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Assim, sua escolha como primeira linha de tratamento parece justificada, pois existem benefícios evidentes nas variáveis da síndrome metabólica. A metformina deve ser usada como um adjuvante das mudanças de estilo de vida e não como um substituto da atividade física e da dieta adequada <sup>28</sup> (A). O mesmo estudo identificou que não havia dados disponíveis a respeito da segurança do uso da metformina a longo prazo em mulheres jovens e apenas dados limitados sobre a segurança

no início da gestação <sup>28</sup> (A). A dose inicial de metformina no tratamento dos estados androgênicos é de 850 mg, aumentando-se até 3 vezes ao dia <sup>29, 30, 31, 32</sup> (B). Alternativamente, pode ser utilizada a dose de 500mg duas ou três vezes ao dia ou ainda 1000mg duas vezes ao dia, se tolerado <sup>12, 13, 25</sup> (B). Abaixo apresentamos um algoritmo do uso de citrato de clomifeno e metformina na indução de ovulação em pacientes com síndrome de ovários policísticos.

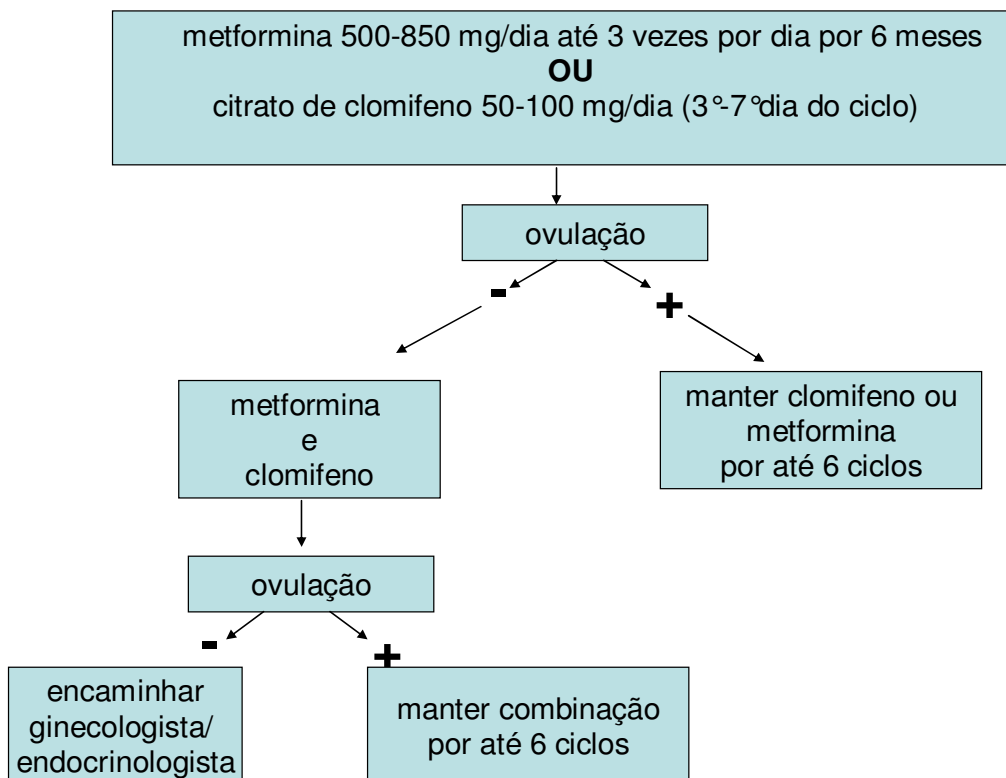


Figura 1 – Abordagem inicial da infertilidade devido à disfunção ovulatória.

### Hiperprolactinemia:

Os pacientes com hiperprolactinemia podem conseguir a normalização da liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), da ovulação e dos ciclos menstruais com o uso de fármacos agonistas dopaminérgicos com bromocriptina e cabergolina, os quais bloqueiam a secreção do excesso de prolactina. A dose de bromocriptina varia de 5-7,5mg /

dia em doses divididas, nas refeições <sup>9</sup> (D). O tratamento deve iniciar gradualmente para minimizar efeitos adversos como náuseas, epigastralgia e tonturas <sup>33, 34</sup> (B). A cabergolina na dose de 0,5mg, uma a duas vezes por semana, tem-se mostrado mais eficaz e com melhor tolerabilidade do que a bromocriptina, sendo atualmente a droga de escolha para o tratamento da hiperprolactinemia <sup>33, 34</sup> (B).

Em situações de hiperprolactinemia secundária a medicamentos e doenças endócrinas deve-se suspender a medicação e tratar a doença de base.

### **Causa hipotalâmica:**

As pacientes com amenorréia hipotalâmica relacionada à atividade física beneficiam-se de modificação nos hábitos dietéticos e na intensidade dos exercícios físicos <sup>35</sup> (B). Ensaio clínico realizado com pacientes com amenorréia hipotalâmica funcional sugeriu que a terapia cognitivo-comportamental pode ser benéfica neste tipo de situação <sup>7, 45</sup> (B). A reposição hormonal previne a perda óssea relacionada ao hipoestrogenismo <sup>36</sup> (B).

### **Causa ovariana:**

A falência ovariana prematura é classicamente definida como a menopausa ocorrendo antes dos 40 anos de idade e associada com níveis elevados de FSH <sup>37</sup> (B). A falência da função ovariana leva à deficiência estrogênica, atrofia endometrial e cessação dos ciclos menstruais <sup>38</sup> (D). A amenorréia hipergonadotrófica, resultado da falência ovariana, não tem tratamento curativo. Depois de descartada alteração genética ou doença auto-imune, o tratamento é baseado na terapia de reposição hormonal, especialmente para preservação da massa óssea e do trofismo urogenital <sup>38, 39, 40</sup> (A). Além disso, o alívio dos sintomas da deficiência estrogênica também é uma indicação para a hormonioterapia, particularmente em mulheres jovens nas quais os sintomas tenham impacto significativo na qualidade de vida <sup>40</sup> (A). Em um grande ensaio clínico observou-se que mulheres recebendo terapia de reposição hormonal combinada tinham um risco aumentado de trombose venosa profunda, mesmo nas pacientes mais jovens e sem obesidade associada, comparado com mulheres recebendo placebo <sup>41</sup> (A). Da mesma forma, o uso de estrógenos conjugados aumentou o risco de acidente vascular cerebral (AVC). O risco de AVC aumentou quando adicionados os fatores hipertensão, diabetes e tabagismo <sup>42</sup> (A). Por outro lado, diminuiu o risco de

fraturas em quadril <sup>42</sup> (A). A terapia de reposição hormonal combinada também aumenta o risco de infarto do miocárdio <sup>43</sup> (A). Este risco parece ser atribuído ao componente progestágeno, uma vez que o uso de estrógeno isoladamente não confirmou este achado de aumento de infarto <sup>42</sup> (A). As pacientes devem ser orientadas quanto aos riscos e benefícios deste tratamento, partilhando-se a decisão do uso em caso de intolerância ou ausência de controle de sintomas com terapias alternativas à reposição hormonal <sup>38, 40, 41, 42</sup> (A). Os tipos de terapia de reposição hormonal não serão abordados na presente diretriz. Além disso, existem outras alternativas para a abordagem dos sintomas e da prevenção da osteoporose.

#### **Causa anatômica uterina:**

O tratamento das aderências intra-uterinas (sinéquias) é a ressecção das sinéquias, por histeroscopia, seguido da administração de estrógeno e progestágeno após a lise das aderências para estimular a reepitelização do endométrio <sup>38</sup> (D).

#### **Indicações de Referência:**

A grande maioria das avaliações de amenorréia secundária serão efetivamente conduzidas pelo médico de família e comunidade (MFC). Porém, encaminhamento para abordagem específica estará indicado quando ocorrerem situações como alterações anatômicas (sinéquias uterinas), hipogonadismo de origem central onde devem ser descartadas neoplasias (por exemplo, tumor hipofisário/ hipotalâmico), falência ovariana com necessidade de investigação adicional, disfunção hipotalâmica severa, assim como tratamento de infertilidade.

#### **Referências:**

1. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira / Conselho Federal de Medicina.
2. Barbieri R, Gargiulo A. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2004; 56: 63-79.

3. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3696–3701.
4. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*. 1992; 57 (3): 505-13.
5. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60 (2): 241-9.
6. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlison L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (2): 812-9.
7. National Guideline Clearinghouse. [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=3982&nbr=003121&string=amenorrhea](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3982&nbr=003121&string=amenorrhea). Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Acessado em 15/11/2006.
8. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM et al. Short-term meal replacement followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (1): 77-87.
9. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141–146.
10. Franks S. Medical progress: polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1995; 333:853-61.
11. Legro R, Kusanman A, Dodson W, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 165-9.
12. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (9): 3161-8.

13. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.*2003; 88(1): 148-56.
14. Sahin I, Serter R, Karakurt F et al. Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences non-obese young women with polycystic ovary syndrome: a randomized prospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 19 (3): 115-24.
15. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S et al. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54 (5): 587-94.
16. Tartagni M, Schonauer LM, De Salvia MA et al. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2000; 73 (4): 718-23.
17. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (6): 2756-62.
18. Palomba S, Orio, Jr. F, Falbo A et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in non-obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*2005; 90 (7): 4068-74.
19. Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: a randomized double blind clinical trial. *BMJ*, doi:10.1136/bmj38867.631551.55 (published 12 June 2006).
20. National Guideline Clearinghouse. [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=4843&nbr=003484&string=clomiphene](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4843&nbr=003484&string=clomiphene) . Use of clomiphene citrate in women. Acessado em 15/11/2006.
21. Costello M, Eden J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1-13.
22. Dehbashi S, Vafaei H, Parsanezhad MD et al. Time of initiation of clomifene citrate and pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93(1): 44-8.
23. Glintborg D, Hermann AP, Andersen M et al. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 86 (2): 385-97.

24. Lord J, Thomas R, Fox B et al. The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2006; 113 (7): 817-24.
25. Kocak I, Ustun C. Effects of metformin on insulin resistance , androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *Obstet Gynaecol Res* 2006; 32 (3): 292-8.
26. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (3): 946-52.
27. Lv L, Liu Y, Sun Y et al. Effects of metformin combined with cyproterone acetate on clinical features, endocrine and metabolism of non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2005; 25(2): 194-7.
28. Lord J, Flight I, Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2003; 327: 1-6.
29. Gambineri A, Patton L, Vaccina A et al. Treatment with flutamide , metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12 month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (10): 3970-80.
30. Tang T, Glanville J, Orsi N et al. The use of metformin in women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006; 21 (6): 1416-25.
31. Tang T, Glanville J, Hayden CJ et al. 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.
32. Cibula D, Fanta M, Vrbikova J et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod.* 2005; 20(1):180-184.
33. Sabuncu T, Arikan S, Tasan E et al. Comparison of the effects of carbergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med.* 2001; 40 (9): 857-61.

34. Fideleff HL, Holland ME, Chervin A et al. Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea with cabergoline. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (6): 657-61.
35. Kunstel K. Calcium requirements for the athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2005; 4 (4): 203-6.
36. Castelo –Branco C, Vicente JJ, Pons F et al. Bone mineral density in young , hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives. *J Reprod Med.* 2001; 46(10): 875-9.
37. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normo androgenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(5): 1580-4.
38. Welt C, Barbieri R. Etiology, diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. UpToDate: <http://www.uptodate.com> , acessado em 13/11/2006.
39. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia.* 5 th ed. Artmed 2006. p: 504-9.
40. Barnabei V, Cochrane B, Aragaki A, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the women’s health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063-73.
41. Cushman M, Kuller L, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004; 292: 1573-80.
42. Anderson G, Limacher M, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women’s health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
43. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
44. Duncan, BB, Schmidt MI, Giugliani E. *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências.* 3º ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
45. Berga SI , Marcus MD, Loucks TL et al. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behaviour therapy. *Fertil Steril* 2003; 80 (4): 976-81.

Recomendações e evidências no tratamento de pacientes com amenorréia secundária.

Referência	Tratamento	Grau de recomendação
<p>Gambineri A, Pelusi C, Genghini S et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 60 (2): 241-9.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado com 40 pacientes obesas e com síndrome de ovários policísticos alocadas para receber placebo, metformina, flutamida ou metformina + flutamida por 6 meses, juntamente com dieta hipocalórica. A associação de dieta hipocalórica com metformina, flutamida ou metformina+ flutamida mostraram desfechos favoráveis na distribuição da gordura corporal, androgênios, lipídios, hirsutismo e ciclos. Aumento da sensibilidade à insulina e hiperinsulinemia pareceu ser devido à dieta, sem efeito adicional com a terapia farmacológica, mostrando importante papel da dieta hipocalórica com estes dados.</p>	<p>B</p>
<p>Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic</p>	<p>Ensaio clínico randomizado com 32 mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos que receberam metformina ou etinilestradiol-acetato de ciproterona. O contraceptivo oral mostrou ser um tratamento eficiente para mulheres com hiperandrogenismo e hirsutismo,</p>	<p>B</p> <p>A</p>

<p>ovary syndrome: a randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (9): 3161-8.</p>	<p>embora piorasse discretamente a tolerância a glicose. A metformina reduziu a hiperinsulinemia e levou a uma concomitante melhora do padrão menstrual, sendo uma boa alternativa de tratamento para mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos.</p>	<p>A</p>
<p>Palomba S, Orio, Jr. F, Falbo A et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in non-obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (7): 4068-74</p>	<p>Ensaio clínico randomizado comparando a efetividade da administração de metformina e citrato de clomifeno durante 6 meses como primeira linha de tratamento em 100 mulheres anovulatórias, não-obesas, com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Os resultados demonstraram que ambos os fármacos são similares e altamente efetivos em induzir ciclos ovulatórios regulares em mulheres não-obesas com SOP e ciclos anovulatórios. Foi observada uma mais alta taxa cumulativa de gestações em mulheres tratadas com metformina do que com citrato de clomifeno.</p>	<p>B</p>
	<p>Ensaio clínico randomizado com 225 mulheres, comparando a efetividade do citrato de clomifeno + metformina e</p>	<p>A</p>

<p>Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: a randomized double blind clinical trial. <i>BMJ</i>, doi:10.1136/bmj38867.631551.55 (published 12 june 2006).</p>	<p>citrato de clomifeno + placebo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) de diagnosticado recente. Neste estudo a metformina não mostrou ser efetiva quando associada ao citrato de clomifeno como primeira alternativa de indução da ovulação em mulheres com SOP de diagnóstico recente.</p>	<p>B</p>
<p>Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i>2003; 88(1): 148-56.</p>	<p>Ensaio clínico com 17 mulheres não-obesas e com síndrome dos ovários policísticos (SOP) recebendo etinilestradiol-ciproterona ou metformina. O contraceptivo oral melhorou os sintomas hiperandrogênicos associados com a SOP, mas com possíveis efeitos negativos no metabolismo da insulina e glicose. A metformina melhorou o hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e regularidade menstrual, sugerindo benefício do tratamento em mulheres não-obesas, com SOP e ciclos anovulatórios.</p> <p>Ensaio clínico controlado e randomizado com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento com metformina e o papel da resistência à insulina na eficácia desse fármaco em 45 mulheres</p>	<p>A</p> <p>B</p>

<p>Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(3): 946-52.</p> <p>Sabuncu T, Arıkan S, Tasan E et al. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. Intern Med. 2001; 40(9): 857-61</p>	<p>oligo/anovulatórias com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e estratificadas para receber metformina ou placebo. Distúrbio menstrual (níveis de estradiol e curva de temperatura corporal) e marcadores do metabolismo da insulina (curva glicêmica) foram avaliados. A conclusão do estudo foi que a resistência à insulina é um preditor da eficácia clínica do tratamento com metformina em mulheres com SOP, medidos pela melhora dos ciclos e da função ovulatória.</p> <p>Ensaio clínico randomizado comparando a eficácia e tolerância da bromocriptina e cabergolina em 34 pacientes (17 em cada grupo) com hiperprolactinemia. A redução da prolactina foi maior no grupo da cabergolina, assim como uma menor incidência de efeitos adversos, demonstrando maior eficácia e tolerância com essa droga.</p> <p>Revisão sistemática e metanálise que avaliou a efetividade da metformina na melhora clínica e bioquímica da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Incluiu 13 ensaios clínicos randomizados com 543</p>	
---	--	--

<p>Lord J, Flight I, Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>British Medical Journal</i> 2003; 327: 1-6.</p>	<p>mulheres com SOP evidenciados por ultrassom e avaliação bioquímica. A conclusão foi que a metformina é um tratamento efetivo para anovulação em mulheres com SOP e que sua escolha como agente de primeira linha é adequada, assim como seus benefícios na síndrome metabólica. Indica o uso com tratamento adjuvante e não como substituto de hábitos com exercício físico e dieta adequada. Não foram avaliados dados a respeito da segurança da metformina a longo prazo, em mulheres jovens, e poucos são os dados referentes ao uso no começo da gestação.</p> <p>Revisão sistemática que incluiu 30 estudos (12 ECR, 2 estudos de coorte e 16 estudos descritivos). Os dados limitados em maioria de pacientes obesas demonstraram que a metformina melhora a restauração dos ciclos menstruais e a ovulação espontânea, porém não encontrou dados que sustentassem a melhora na taxa de gestações. Por outro lado, a adição de metformina ao citrato de clomifeno resultou em melhora da ovulação e nas taxas de gestação, independente da resistência ou não ao clomifeno.</p>	
--	---	--

<p>Costello M, Eden J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 79: 1-13.</p>		
--	--	--