

LAURA FERREIRA SANTANA<sup>1</sup>

RUI ALBERTO FERRIAN<sup>2</sup>

MARCOS FELIPE SILVA DE SÁ<sup>2</sup>

ROSANA MARIA DOS REIS<sup>3</sup>

# Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

*Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome*

## Revisão

### Palavras-chave

Síndrome do ovário policístico/  
quimioterapia  
Infertilidade/quimioterapia  
Resistência à insulina  
Indução da ovulação  
Metformina/uso terapêutico

### Keywords

Polycystic ovary syndrome/drug therapy  
Infertility/drug therapy  
Insulin resistance  
Ovulation induction  
Metformin/therapeutic use

### Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a principal endocrinopatia ginecológica na idade reprodutiva, com incidência de 6 a 10% das mulheres no menacme. A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória permanecem como os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP. Esta revisão teve como objetivo discutir as controvérsias no tratamento de mulheres com SOP nos diferentes contextos da infertilidade feminina e gestação, à luz das evidências atuais, com ênfase no consenso de 2008 proposto pelas sociedades européia (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) e americana (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) de reprodução.

### Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) occurs in 6 to 10% of women during the reproductive age. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are currently two of the main factors involved in the etiopathogenesis of PCOS. The objective of the present review was to discuss the controversies related to the treatment of infertile women with PCOS and during their pregnancy, focusing on the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) current consensus.

### Correspondência:

Rosana Maria dos Reis

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Fone: (16) 3602-2583/Fax: (16) 3602-0946

E-mail: romareis@fmrp.usp.br

### Recebido

17/1/2008

### Aceito com modificações

22/4/2008

Trabalho realizado no Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Médica Assistente do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Titular do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Livre Docente, Professora do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

## Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) representa a principal endocrinopatia ginecológica na idade reprodutiva, com incidência de 6 a 10% das mulheres no menacme<sup>1</sup>. É considerada a causa mais comum de infertilidade por anovulação, podendo, em alguns países, como nos Estados Unidos, representar a principal causa de infertilidade feminina<sup>2</sup>. Atualmente, acredita-se que sua etiopatogenia seja devido a fatores de origem genética desencadeados por fatores ambientais. O tipo de herança genética provavelmente é poligênica, sendo que os genes mais frequentemente associados com a SOP são os relacionados com a biossíntese, ação e regulação de androgênios, genes envolvidos na resistência insulínica e no processo inflamatório crônico e aterosclerose<sup>3</sup>. As diversas manifestações clínicas desta doença fazem com que essas mulheres sejam atualmente consideradas parte integrante de diferentes fenótipos, com a presença de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e alterações dos ovários à ultra-sonografia<sup>4</sup> (Figura 1).

Dos fatores ambientais, podemos citar o estilo de vida, sendo a obesidade tanto um desencadeador como um complicador da SOP. Cerca de 50% das mulheres com SOP são portadoras de obesidade<sup>5</sup>. O Consenso de Rotterdam sugere a realização de rastreamento para síndrome metabólica em todas as mulheres com SOP e portadoras de obesidade. Nesse consenso, a síndrome metabólica foi definida como a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (circunferência da cintura maior que 88 cm), níveis séricos

de triglicérides maiores que 150 mg/dL, HDL colesterol menor que 50 mg/dL, níveis pressóricos >130/>85 mmHg e glicemia de jejum entre 100 e 126 mg/dL e/ou glicemia de segunda hora no teste de tolerância oral à glicose entre 140 e 199 mg/dL<sup>6</sup>.

A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória permanecem como os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP<sup>7-10</sup>, e estes fatores fazem com que a SOP seja vista como uma doença de caráter metabólico com importantes repercussões a longo prazo, maior probabilidade de desenvolvimento de *diabetes mellitus*, síndrome metabólica e doença cardiovascular, associados a maior risco de desenvolvimento de doença coronariana nestas mulheres<sup>11-13</sup>.

Ao mesmo tempo, cria-se um paradoxo, pois, enquanto na maioria dos órgãos alvo de ação da insulina observa-se um estado de resistência, no ovário ocorre um aumento de sensibilidade<sup>14-16</sup>, com um maior estímulo à esteroidogênese, potencialização na produção androgênica e maior risco de desenvolvimento de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), quando essas mulheres são submetidas à estimulação ovariana controlada<sup>17,18</sup>. Nas mulheres com SOP, a resposta à indução da ovulação nem sempre é adequada, variando de baixa resposta à hiperestimulação ovariana. Por se tratar de uma causa frequente de infertilidade em nossa população, torna-se necessária a avaliação de opções terapêuticas que possibilitem modular essa resposta ovariana, o que continua sendo um desafio aos médicos e pesquisadores.

A resistência insulínica associada à obesidade está relacionada com piores resultados no tratamento com indutores da ovulação em mulheres com SOP<sup>19</sup>. São frequentemente observadas baixas taxas de gravidez, elevadas taxas de aborto, uso de maiores doses de gonadotrofinas, maior tendência à resposta multifolicular e maiores taxas de cancelamento do ciclo de indução da ovulação.

Esta revisão teve como objetivo discutir as controvérsias no tratamento de mulheres com SOP nos diferentes contextos da infertilidade feminina e gestação, à luz das evidências atuais, com ênfase no consenso de 2008 proposto pelas sociedades européia (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) e americana (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) de reprodução<sup>20</sup>.

### Modificação do estilo de vida

A perda de peso pode restaurar as alterações hormonais associadas à SOP, com aumento das concentrações plasmáticas de SHBG (sex hormone-binding globulin) e diminuição dos níveis séricos de insulina e androgênios<sup>21,22</sup>. Perdas de peso de 5 a 10% podem ser suficientes para restabelecer a função ovariana e melhorar a resposta à indução da ovulação<sup>21</sup>. Assim, a modificação no estilo de vida, com dieta

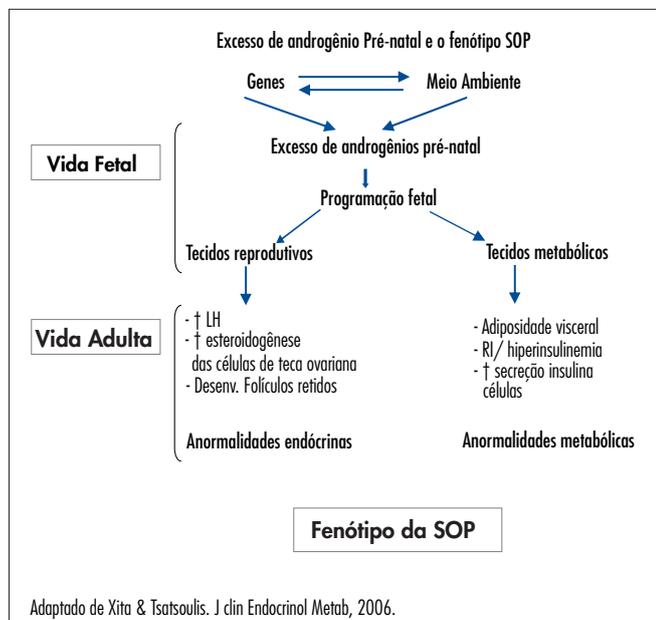


Figura 1 - O fenótipo da Síndrome dos Ovários Policísticos depende da interação entre fatores genéticos e ambientais, tanto na vida fetal como na vida.

e exercícios físicos, deve ser considerada a primeira opção terapêutica para as mulheres com SOP e obesidade, com intuito não apenas de restabelecer a ovulação e favorecer a gravidez, como também para prevenir as complicações a longo prazo associadas à SOP, como *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares<sup>23</sup>. Estas recomendações deverão ser individualizadas e adaptadas às condições pessoais de cada mulher<sup>24,25</sup>.

No início deste ano, foi publicado o consenso das sociedades européia (ESHRE) e americana (ASRM) com relação ao tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. Esse consenso sugere a mudança no estilo de vida como primeira linha de tratamento para as mulheres com SOP e obesidade.

### ■ Drogas insulino-sensibilizantes e indutores da ovulação

Nos casos em que não se consegue êxito com uso das recomendações acima, uma das opções terapêuticas seria o uso de agentes insulino-sensibilizantes, sendo a metformina a principal medicação deste grupo, com sua atuação no tratamento da infertilidade amplamente discutida nos últimos anos<sup>9,26,27</sup>. A metformina pertence ao grupo das biguanidas e foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1995, para o tratamento de mulheres com *diabetes mellitus* não insulino-dependente. Essa droga tem como contra-indicação o uso em pacientes com risco de acidose láctica<sup>28</sup>. Os prováveis mecanismos de ação da metformina referem-se à diminuição da gluconeogênese hepática, suprimindo a gluconeogênese de vários substratos, incluindo lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos, e interferindo com o processo respiratório oxidativo mitocondrial. Além disso, a metformina aumenta o nível de cálcio intramitocondrial, que é um modulador da respiração celular<sup>29,30</sup>. Na melhora da sensibilidade tecidual à insulina, a metformina facilita o transporte de glicose, com aumento da atividade tirosina quinase nos receptores de insulina<sup>29</sup>. A metformina não tem efeito direto sobre a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas<sup>31</sup>.

Em vários trabalhos, tem-se observado que a metformina é capaz de promover melhora na sensibilidade insulínica<sup>9,32</sup> e no perfil lipídico<sup>9,33,34</sup>, bem como na diminuição dos níveis séricos de insulina/glicemia de jejum e dos níveis séricos de testosterona<sup>9,35</sup>. Tudo isso repercute clinicamente em provável diminuição do risco cardiovascular para mulheres com SOP. Além de apresentar boa tolerabilidade, os principais efeitos colaterais são náuseas e diarreia que, em geral, diminuem após a segunda semana de tratamento<sup>30</sup>. Na literatura, várias metanálises e revisões sistemáticas tentam esclarecer a efetividade da metformina, como opção terapêutica para mulheres com SOP e infertilidade. Das drogas insulino-sensibilizantes, o grupo das tiazolidinodiona ou glitazonas (troglitazone,

rosiglitazona e pioglitazona) poderia ser considerado uma opção terapêutica para mulheres com SOP; todavia, a hepatotoxicidade do troglitazone e o risco cardiovascular associado ao uso da rosiglitazona e pioglitazona não justificam o seu uso nessas mulheres<sup>36</sup>.

Ao avaliarmos o uso da metformina comparado ao uso de placebo na ovulação, podemos citar as duas principais revisões. A primeira, uma metanálise<sup>37</sup> que comparou a efetividade da metformina com relação ao uso de placebo para promover a ovulação. Esses autores concluíram que a metformina foi mais efetiva que a administração de placebo para a ocorrência de ovulação, com *Odds Ratio* de 3,8 (2,2 a 6,6;  $p < 0,0001$ ). Foram avaliados sete estudos; a dose da metformina utilizada variou de 1.500 a 1.700 mg e o tempo de uso da medicação foi de 35 dias a quatro meses. Somente em dois dos estudos desta metanálise não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos, sendo que, em ambos, o índice de massa corpórea (IMC) era menor que os dos demais estudos. O segundo estudo foi uma revisão sistemática<sup>38</sup> e se concluiu que a metformina foi 50% melhor que o placebo para induzir a ovulação (risco relativo de 1,5). Nessa metanálise foram incluídos seis estudos, a dose da metformina utilizada variou de 1.500 a 1.700 mg e o tempo de uso da medicação de 35 dias a seis meses. Em nenhuma das revisões foram observadas diferenças com relação às taxas de gestação clínica com o uso da metformina ou placebo; no entanto, os estudos analisados nessas revisões não tinham como objetivo principal avaliar a taxa de gestação.

A comparação entre o uso do citrato de clomifeno *versus* metformina tem sido motivo de grande discussão na literatura nos últimos anos. O citrato de clomifeno foi a primeira droga estudada com objetivo de promover a indução da ovulação em mulheres com oligomenorréia e representou, durante muitos anos, a primeira opção terapêutica para mulheres com infertilidade por anovulação. Trata-se de uma medicação efetiva e caracterizada por baixo custo, poucos efeitos colaterais e simplicidade de administração. A metformina tem sido uma das drogas mais amplamente utilizadas no tratamento de mulheres com SOP, com resultados favoráveis na melhora das taxas de ovulação nessas mulheres. Vários estudos tiveram por objetivo avaliar a eficácia da metformina, do citrato de clomifeno e da combinação destas drogas como primeira linha de tratamento da infertilidade de mulheres com SOP. Duas metanálises constataram benefícios do uso da metformina: uma delas<sup>37</sup> mostrou que a taxa de ovulação foi superior nas mulheres nas quais se administrou metformina associada ao citrato de clomifeno, com *Odds Ratio* de 4,4 (intervalo de confiança de 2,3 a 8,2 e  $p < 0,0001$ ). Foi também observada maior taxa de gravidez (*Odds Ratio* de 4,4; intervalo de confiança de 1,9 a 9,8 e  $p = 0,0003$ ). Na outra revisão<sup>38</sup>, os autores concluíram que a taxa de

ovulação foi três a quatro vezes maior nos grupos em que foi administrada metformina associada ao citrato de clomifeno (risco relativo de 3,0). O mesmo foi observado com relação às taxas de gravidez (risco relativo de 3,6). Um estudo canadense<sup>39</sup> avaliou o uso do citrato de clomifeno, de metformina e o uso concomitante destas duas medicações na indução da ovulação de 154 mulheres com SOP e, neste estudo, foi observado que o uso da metformina isolado ou em associação com o citrato de clomifeno foi mais efetivo no aumento das taxas de ovulação quando comparado com o grupo que usou citrato de clomifeno isoladamente, com taxas de ovulação respectivamente de 75,4, 63,4 e 50%. Não foram observadas diferenças com relação às taxas de gravidez, nos três grupos analisados. Um grupo italiano<sup>40</sup> realizou um estudo multicêntrico não randomizado, com o objetivo de avaliar a efetividade do citrato de clomifeno e da metformina na indução da ovulação de mulheres com SOP, e não detectou diferenças nas taxas de ovulação com o uso da metformina ou do citrato de clomifeno. Foi um estudo com grupos similares, excluindo-se o uso de tratamentos prévios, bem como outras causas de infertilidade, como fatores masculino e tubário. No entanto, a principal limitação desse trabalho foi o fato de não ser um estudo randomizado.

Em 2007, um grupo americano coordenado por Legro et al.<sup>41</sup> publicou um estudo randomizado com 626 mulheres com SOP, no qual os pesquisadores compararam o uso da metformina e do citrato de clomifeno no tratamento de infertilidade. Esse estudo demonstrou que o citrato de clomifeno seria mais efetivo que a metformina na indução da ovulação em mulheres com SOP, sem qualquer benefício da adição da metformina ao citrato de clomifeno. A taxa de nascidos vivos foi considerada o principal parâmetro avaliado neste estudo; foram considerados como parâmetros secundários as taxas de ovulação, gestação, aborto e gestação múltipla. Várias críticas foram realizadas a este estudo, sendo motivo de um editorial na própria *New England Journal of Medicine*<sup>42</sup>. Nesse estudo, no qual foram incluídas mulheres com obstrução tubárea unilateral, a análise do espermograma foi incompleta, avaliando-se apenas o número de espermatozoides, podendo estes fatores repercutir nas taxas de gravidez e nascidos vivos dos grupos estudados. O IMC médio das mulheres nos três grupos foi de aproximadamente 35 kg/m<sup>2</sup> e este dado pode também ter influenciado os resultados, visto que tem sido demonstrado que as mulheres não obesas são as que mais se beneficiariam com o uso da metformina<sup>43</sup>.

É conhecido que existem diferenças individuais com relação à resposta medicamentosa. Embora o Consenso de Rotterdam uniformize os critérios diagnósticos de SOP, ainda assim existem vários fenótipos e têm sido observadas diferenças quanto à resposta ao tratamento dentro

desses diversos grupos. No intuito de esclarecer melhor a efetividade do uso da metformina neste grupo de mulheres, o mesmo grupo americano coordenado por Legro et al.<sup>44</sup> realizou estudo no qual incluiu 312 mulheres com SOP e cujo objetivo foi identificar polimorfismos genéticos preditivos e determinantes de resposta ovulatória. Observou-se que o alelo C do SNP (single nucleotide polymorphism) no gene STK11 (serine-threonine kinase – também conhecido como LKB11, gene expresso no fígado e implicado na ação da metformina) esteve associado com menor chance de ovulação em mulheres tratadas com metformina. A taxa de ovulação foi maior em mulheres com menor IMC e índice de androgênios livres. Esses dados reforçam a importância da diferença individual para a resposta terapêutica à metformina.

Segundo o consenso de 2008, o uso de citrato de clomifeno permanece como a primeira opção de droga para indução da ovulação. O consenso recomenda que, para a utilização desta opção, seja realizada uma seleção cuidadosa das pacientes, avaliando-se a idade, a normalidade nos valores de FSH e estradiol séricos destas mulheres, bem como a presença de outros fatores de infertilidade. Recomenda-se que o uso da metformina, nesses casos, deva ficar restrito para aquelas mulheres com intolerância à glicose. Com relação aos inibidores da aromatase, os poucos estudos realizados sugerem que essa medicação seria efetiva do ponto de vista de indução da ovulação, porém não há evidências suficientes para que seu uso clínico seja recomendado, o que torna necessária a realização de novos estudos para demonstrar sua eficácia e segurança<sup>20</sup>.

### ■ Uso de gonadotrofinas

Nos casos em que não se consegue resposta terapêutica com o uso do citrato de clomifeno, no intuito de promover a indução da ovulação para as mulheres com SOP, torna-se imperioso o uso de gonadotrofinas para essas mulheres. A dose inicial recomendada de gonadotrofinas é de 37,5 a 50,0 UI/dia. Pequenos ajustes da dose inicial, com incrementos de 50%, raramente resultam em excessiva estimulação. É necessária a intensa monitorização ovariana para reduzir as complicações, como a SHO. A paciente deve ser sempre orientada da possibilidade de cancelamento do ciclo, principalmente nos casos de hiper-resposta. Recomenda-se que a duração da estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas não deva exceder a seis ciclos ovulatórios<sup>20</sup>.

Há poucos relatos na literatura sobre a associação da metformina e FSH para a indução da ovulação. Um dos primeiros estudos a avaliar o uso concomitante da metformina e FSH na indução para ovulação em mulheres com SOP foi um estudo prospectivo randomizado<sup>45</sup>, no qual foram avaliadas 20 mulheres resistentes ao citrato de clomifeno, randomizadas em dois grupos, durante dois

ciclos. Um grupo foi submetido à indução da ovulação com FSH e, ao grupo B, associou-se metformina na dose de 1.500 mg ao dia, por pelo menos um mês, antes de iniciar a estimulação ovariana com FSH. O número de folículos dominantes (2,4 *versus* 4,5) e os níveis de estradiol (E2: 1.620 *versus* 2.643 pcg/mL) foram mais elevados nos ciclos sem metformina, assim como o número de ciclos cancelados por hiper-resposta (0 *versus* 32%). Com esses dados, pode-se concluir que o uso da metformina, nos ciclos de estimulação ovariana com FSH, leva a um crescimento folicular mais adequado, com menor risco de desenvolver SHO. Outro estudo prospectivo randomizado placebo-controlado<sup>46</sup> analisou 20 mulheres com resistência à insulina e os resultados corroboraram esses achados. Observou-se que a taxa de ciclos monofolículos foi maior quando se associou metformina com FSH, com menores concentrações séricas de estradiol neste grupo.

Entretanto, em outro estudo<sup>47</sup>, não se observaram os mesmos resultados. Mulheres resistentes ao citrato de clomifeno, em um total de 32, foram divididas em dois grupos iguais: um deles utilizou metformina na dose de 1.700 mg pelo menos seis semanas antes da indução da ovulação com FSH e, o outro, placebo associado à indução da ovulação com FSH. Não houve diferença entre os grupos nos principais parâmetros da estimulação ovariana controlada, como duração do tratamento, dose de FSH e níveis séricos de estradiol no dia de administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG).

### ■ Tratamento cirúrgico com laparoscopia

A cirurgia laparoscópica ovariana é uma alternativa terapêutica à indução com gonadotrofinas para mulheres com SOP, resistente ao citrato de clomifeno. Pode ser considerada uma cirurgia simples, cujos riscos incluem os inerentes à realização da laparoscopia em si, a formação de adesão e a destruição do parênquima ovariano. Este tipo de procedimento é efetivo em menos de metade das mulheres e a indução com gonadotrofinas pode ser requerida. A indução da ovulação pós-cirurgia ovariana, em geral, está associada a altas taxas de ovulação. Devemos ter cautela na indicação deste tipo de cirurgia, principalmente no que diz respeito aos riscos de destruição de tecido ovariano, com possíveis seqüelas sobre a reserva ovariana destas mulheres, embora não haja número de estudos suficientes para uma conclusão definitiva<sup>20,48</sup>.

### ■ Procedimentos de fertilização assistida de alta complexidade

Mulheres com SOP podem ser tratadas com técnicas de reprodução de alta complexidade (fertilização *in vitro*, FIV/injeção intracitoplasmática de espermatozoides, ICSI) quando ocorre falha na tentativa de gravidez com a indução da ovulação ou quando o casal tem outra causa

de infertilidade associada, além da anovulação típica desta doença, como fator tubo peritoneal (obstrução tubárea, endometriose moderada e grave) e/ou fator masculino. O consenso de infertilidade de 2008 considera as técnicas de reprodução de alta complexidade como terceira linha de tratamento para as mulheres com SOP<sup>20</sup>. Ainda não temos um consenso com relação ao protocolo ideal de estimulação ovariana para essas mulheres. São necessários mais estudos randomizados comparando os diversos protocolos de estimulação ovariana com FSH recombinante em esquemas com agonista de GnRH *versus* antagonista de GnRH.

O uso de baixas doses de gonadotrofinas associadas a uma monitorização intensa tem sido associado à obtenção de menor quantidade de oócitos e, conseqüentemente, a menor risco de SHO. A transferência de um menor número de embriões também está associada a menores riscos de gestação múltipla<sup>20</sup>.

Poucos são os estudos nos quais se avalia a efetividade do uso da metformina em ciclos de FIV/ICSI em mulheres com SOP, o que torna as conclusões das metanálises limitadas. Podemos citar um estudo retrospectivo<sup>49</sup> com 46 mulheres com SOP, não obesas e resistentes ao citrato de clomifeno em 60 ciclos de FIV/ICSI. Na metade dos ciclos, foi administrada metformina na dose de 1.000 a 1.500 mg/dia. O tratamento com metformina não teve efeito sobre o número total de oócitos obtidos. Todavia, o número de oócitos maduros foi maior neste grupo (18,4±1,5 *versus* 13±1,5). Neste grupo de mulheres, também foram observadas melhores taxas de fertilização (64 *versus* 43%) e implantação, com maior número de embriões com quatro células ou mais (12,5±1,5 *versus* 5,9±0,9) e melhores taxas de gravidez clínica (70 *versus* 30%). Concluiu-se que o uso da metformina parece melhorar a qualidade oocitária em mulheres com SOP que realizaram tratamentos de FIV/ICSI. Outro estudo que pode ser citado foi um estudo randomizado cruzado<sup>50</sup> com 17 mulheres portadoras de SOP, obesas e resistentes à insulina, no qual avaliaram-se dois ciclos consecutivos de indução da ovulação para FIV, sendo um ciclo com metformina e outro sem. A metformina foi administrada na dose de 1.500 mg/dia, com seu uso iniciado três semanas antes do bloqueio hipofisário com agonista de GnRH. Neste estudo, a metformina não reduziu a dose de FSH utilizada, mas levou a um aumento no número de oócitos recuperados.

Dos estudos que avaliaram o efeito da metformina na estimulação ovariana para ciclos de FIV, apenas dois foram prospectivos randomizados duplos-cegos<sup>51,52</sup>. O primeiro deles foi realizado em 2004 por Kjotrod et al.<sup>51</sup>, avaliando o efeito do tratamento com metformina em 73 mulheres com SOP que realizaram estimulação ovariana controlada para ciclos de FIV. As mulheres foram

divididas em dois subgrupos: obesas ( $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$ ) e não obesas. A metformina foi administrada na dose de 1.000 mg, durante 16 semanas, até o dia de realização da administração do hCG. Não foram observadas diferenças com relação à dose de FSH, número de oócitos obtidos, taxa de fertilização, qualidade embrionária ou taxa de gravidez clínica por transferência embrionária. O outro estudo, realizado em 2006 por Tang et al.<sup>52</sup>, avaliou o uso da metformina na dose de 850 mg, iniciado no primeiro dia do bloqueio hipofisário com agonista de GnRH em mulheres com SOP. Não observaram diferenças com relação à dose de FSH utilizada na indução da ovulação, no número de oócitos captados e na taxa de fertilização entre os grupos que utilizaram metformina e placebo. As taxas de gestação por ciclo (38,5 *versus* 16,3%) e por embrião transferido (44,4 *versus* 19,1%) foram maiores no grupo de mulheres que fizeram uso da metformina como coadjuvante durante a indução da ovulação. Foi também observada uma importante redução na ocorrência de SHO neste grupo (3,8 *versus* 20,4%).

A mais recente metanálise do uso concomitante da metformina em ciclos de indução para ovulação FIV/ICSI foi realizada em 2006<sup>27</sup>. Concluiu-se que o uso da metformina não aumentou as taxas de gestação nem de nascidos vivos, sendo, todavia, efetiva na redução do risco de SHO, com *Odds Ratio* 0,2 (0,1 a 0,4). Todavia, permanece a necessidade de novos estudos prospectivos controlados com maior número de mulheres, para que possamos analisar com maior segurança o efeito da metformina no objetivo principal dos tratamentos de reprodução assistida, que é a taxa de nascidos vivos.

Como a estimulação ovariana controlada para mulheres com SOP submetidas à FIV é freqüentemente associada com alto risco de SHO, a obtenção de oócitos imaturos seguida de maturação *in vitro* (MIV) destes oócitos é uma nova estratégia para prevenir SHO. As principais vantagens da MIV incluem prevenção de SHO, simplificação do tratamento e redução de custos para mulheres com SOP<sup>53</sup>.

Apenas um estudo até o momento avaliou o efeito do pré-tratamento por 12 semanas com 1.000 mg de metformina em 56 mulheres com SOP resistentes ao citrato de clomifeno submetidas a 70 ciclos de MIV. Neste estudo, foi observado maior taxa de embriões de boa qualidade (37,8 *versus* 24,3%) no grupo de mulheres pré-tratadas com metformina quando comparadas ao grupo controle. O mesmo ocorreu com relação às taxas de gravidez clínica (38,2 e 15,3%) e de implantação (16,7 e 6,2%). Assim, esses autores concluíram que o pré-tratamento com metformina promoveu melhora nos resultados de ciclos de MIV com relação à qualidade embrionária e às taxas de gravidez clínica<sup>54</sup>.

## ■ Tratamento da SOP na gravidez

É importante ressaltar que gestantes com SOP apresentam maior incidência de complicações obstétricas<sup>55-58</sup>. Na mais recente metanálise avaliando gravidez em mulheres com SOP<sup>58</sup>, foi observado que estas mulheres apresentam maiores riscos para o desenvolvimento de diabetes gestacional, hipertensão induzida pela gestação, pré-eclâmpsia e nascimentos pré-termos. Os recém-nascidos de mulheres com SOP apresentaram maiores riscos de admissão em unidades intensivas de cuidados neonatais e maiores taxas de mortalidade perinatal. Devido ao maior risco de complicações materno-fetais e neonatais, alguns autores enfatizaram a necessidade de condutas pré-concepcionais que visam reduzir o risco de complicações para estas mulheres.

A obesidade, a resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória presentes em grande parte das mulheres com SOP são fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional e *diabetes mellitus* tipo 2. A incidência de diabetes gestacional nas mulheres com SOP em relação às mulheres sem SOP varia de 20 *versus* 8,9%<sup>56</sup>, a 41 *versus* 3%<sup>57</sup>. Por outro lado, entre 44 e 52% das mulheres com diagnóstico de diabetes gestacional apresentavam SOP<sup>59,60</sup>.

Um dos principais questionamentos com relação ao uso da metformina em mulheres com SOP é a sua manutenção durante a gravidez. Vem sendo aventado que o tratamento com metformina, durante a gestação, reduz a prevalência de diabetes gestacional em mulheres com SOP. Em um grupo de gestantes tratadas durante a gravidez com metformina na dose de 2.550 mg ao dia, somente 3% desenvolveram diabetes gestacional, cifra compatível com a população geral, contra 31% do grupo de gestantes não tratadas. Todavia, serão necessários novos estudos com maior casuística para estabelecer a indicação sistemática deste tratamento. A terapêutica com dieta e metformina prévios à gestação diminui o IMC, a resistência insulínica e a secreção pancreática de insulina, reduzindo as demandas sobre as células beta pancreáticas. No entanto, não há uma concordância com relação a esses dados. Em estudo<sup>61</sup> utilizando metformina como tratamento de gestantes diabéticas pré-concepção, foi observado maior prevalência de pré-eclâmpsia neste grupo de mulheres (32%), quando comparadas com as mulheres tratadas com sulfoniluréia (7%) ou insulina (10%), bem como maior prevalência na mortalidade perinatal (11 contra 1,3%), quando comparadas com as mulheres tratadas com insulina ou sulfoniluréia. É importante levar em consideração que se trata de um estudo não randomizado, no qual as mulheres tratadas com metformina eram mais obesas, podendo este fato, por si só, justificar as maiores complicações observadas no grupo de mulheres tratadas com metformina.

Há relatos de maior incidência de aborto no primeiro trimestre nas mulheres com SOP<sup>62,63</sup>. As mulheres com SOP e aborto recorrente, no primeiro trimestre, apresentam níveis elevados do inibidor de ativador tissular de plasminogênio (PAI)<sup>64</sup>, o que supõe um estado de hipofibrinólise. Há especulações se este estado hipofibrinolítico provocaria insuficiência placentária precoce ou limitaria o desenvolvimento adequado do tecido trofoblástico. Glueck et al.<sup>65</sup> avaliaram 22 mulheres com SOP que tiveram aborto e detectaram níveis de PAI aumentados em 52% destas mulheres, contra 4% do grupo controle. As mulheres com SOP apresentam maior polimorfismo 4G/4G para o gene do PAI, sendo que esta situação hipofibrinolítica foi reversível com o tratamento com metformina. Ao reduzir os níveis de PAI, a metformina poderia reduzir as taxas de aborto em gestantes tratadas com metformina a cifras de 10%<sup>65</sup>.

A metformina tem boa tolerabilidade. É uma droga da categoria B do FDA, o que significa que não existem estudos suficientes em humanos; todavia, não foram demonstrados efeitos teratogênicos em animais. Pesquisadores da África do Sul<sup>66</sup> avaliaram o uso da metformina no controle de *diabetes mellitus* não insulino-dependente ou diabetes gestacional em grávidas e não houve malformações congênitas maiores nos fetos dessas mulheres. Não têm sido observadas alterações no crescimento, na relação peso/estatura do recém-nascido e também não se observaram alterações do desenvolvimento psicomotor no primeiro ano de vida das crianças cujas mães tomaram metformina durante a gestação<sup>67</sup>. Uma recente revisão do uso da metformina em mulheres com SOP recomenda que a droga deva ser mantida nas mulheres que engravidaram durante seu uso, devido à diminuição do risco de abortos de primeiro trimestre e da incidência de diabetes gestacional neste grupo de mulheres<sup>68</sup>.

Medidas pré-concepcionais, como mudanças no estilo de vida, principalmente com relação à redução de peso,

prática de exercícios físicos e abolição de vícios, como o tabagismo e o uso de bebidas alcoólicas, devem sempre ser enfatizadas não somente para as mulheres com SOP, mas para todas as mulheres que desejam engravidar.

O consenso de 2008 sugere que a decisão de manter o uso de agentes insulino-sensibilizantes durante a gestação em mulheres com SOP e intolerância à glicose que engravidam deve ser tomada pelo obstetra na avaliação de riscos e benefícios para a mãe e o feto.

### ■ Considerações finais

Após a realização dessa revisão, podemos chegar a algumas conclusões com relação ao tratamento da infertilidade em mulheres com SOP:

- 1- o uso da metformina leva a melhores resultados nas taxas de ovulação quando comparados ao placebo em mulheres com SOP;
- 2- o citrato de clomifeno ainda pode ser considerado a primeira linha de tratamento para indução da ovulação em mulheres com SOP e não há um consenso dos benefícios da associação da metformina ao citrato de clomifeno durante a indução da ovulação;
- 3- com relação ao uso da metformina coadjuvante na estimulação ovariana controlada para ciclos de FIV, a literatura está em concordância quanto aos efeitos de diminuição dos riscos de ocorrência de SHO;
- 4- a indicação de MIV pode ser uma importante opção terapêutica para as mulheres com SOP que necessitam de técnicas de reprodução de alta complexidade. Provavelmente, o pré-tratamento com metformina para ciclos de MIV melhora a qualidade embrionária e aumenta as taxas de gravidez clínica e implantação;
- 5- a manutenção da terapêutica com metformina na gravidez, na maioria dos estudos, tem se mostrado benéfica na prevenção de aborto no primeiro trimestre; no entanto, os dados da literatura não permitem uma conclusão definitiva.

## Referências

1. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434-8.
2. Homburg R. Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod.* 1996;11(1):29-39.
3. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26(2):251-82.
4. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1660-6.

5. dos Reis RM, Foss MC, de Moura MD, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol.* 1995;9(1):45-50.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
7. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006;12(7):324-32.
8. de Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):203-7.
9. Santana LF, de Sá MF, Ferriani RA, de Moura MD, Foss MC, dos Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(2):88-96.
10. Premoli AC, Santana LF, Ferriani RA, Moura MD, De Sá MF, Reis RM. Growth hormone secretion and insulin-like growth factor-1 are related to hyperandrogenism in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1852-5.
11. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine.* 2006;30(1):45-53.
12. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2545-9.
13. Talbot EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5454-61.
14. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):22-4.
15. Poretsky L. Commentary: Polycystic ovary syndrome—increased or preserved ovarian sensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2859-60.
16. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pöllänen P, Sallinen K, Mäkinen M, Erkkola R. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(4):954-65.
17. Reis RM, De Ângelo AG, Romão GS, Santana LF, Moura MD, Ferriani RA. Can polycystic ovary syndrome interfere with the Outcome of *inv vitro* fertilization? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(9):727-33.
18. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update.* 2002;8(6):559-77.
19. Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(2):170-8.
20. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(3):462-77.
21. 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.* 1992;36(1):105-11.
22. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril.* 1994;61(4):598-604.
23. Pasquali R, Gambineri A. Role of changes in dietary habits in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(4):431-9.
24. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004;10(3):267-80.
25. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18(5):719-36.
26. Açbay O, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1996;65(5):946-9.
27. 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.
28. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(6):925-8.
29. Dominguez LJ, Davidoff AJ, Srinivas PR, Standley PR, Walsh MF, Sowers JR. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology.* 1996;137(1):113-21.
30. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):25-33.
31. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(9):541-9.
32. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73(6):1149-54.
33. Nardo LG, Rai R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(5):373-80.
34. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism.* 2001;50(7):856-61.
35. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):139-46.
36. 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.
37. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):951-3.
38. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2474-83.
39. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87(1):113-20.

40. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus meformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3498-503.
41. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, meformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(6):551-66.
42. Guzick DS. Treating the polycystic ovary syndrome the old-fashioned way. *N Engl J Med.* 2007;356(6):622-4.
43. Maciel GA, Soares Junior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with meformin. *Fertil Steril.* 2004;81(2):355-60.
44. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Ewens KG, Spielman RS, Leppert PC, Myers ER; Reproductive Medicine Network. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):792-800.
45. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of meformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72(2):282-5.
46. van Santbrink EJ, Hohmann FP, Eijkemans MJ, Laven JS, Fauser BC. Does meformin modify ovarian responsiveness during exogenous FSH ovulation induction in normogonadotrophic anovulation? A placebo-controlled double-blind assessment. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):611-7.
47. Yarali H, Yildiz BO, Demiral A, Zeyneloğlu HB, Yiğit N, Bükülmez O, et al. Co-administration of meformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2002;17(2):289-94.
48. Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):271-80.
49. Stadtmayer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Meformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril.* 2001;75(3):505-9.
50. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Abyholm T, Tanbo T. The effect of meformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized cross-over trial. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17(3):207-14.
51. Kjøtrød SB, von Düring V, Carlsen SM. Meformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1315-22.
52. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of meformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1416-25.
53. Jurema MW, Nogueira D. In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1277-91.
54. Wei Z, Cao Y, Cong L, Zhou P, Zhang Z, Li J. Effect of meformin pretreatment on pregnancy outcome of in vitro matured oocytes retrieved from women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007. [Epub ahead of print].
55. Diamant YZ, Rimon E, Evron S. High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982;14(3):199-204.
56. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(2):226-9.
57. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):194-7.
58. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):673-83.
59. Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1998;92(1):13-6.
60. Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(4):501-7.
61. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000;17(7):507-11.
62. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Meformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77(3):520-5.
63. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of meformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):524-9.
64. Gris JC, Neveu S, Mares P, Biron C, Hedon B, Schved JF. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology. *J Lab Clin Med.* 1993;122(5):606-15.
65. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing meformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75(1):46-52.
66. Coetzee EJ, Jackson WP. Meformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia.* 1979;16(4):241-5.
67. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftsring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued meformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1323-30.
68. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinós JJ, Fábregues F, Herrero J; Reproductive Endocrinology Interest Group of the Spanish Society of Fertility. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11(4):375-90.