

**LEOPOLDO DE OLIVEIRA TSO**

**UTILIZAÇÃO DA METFORMINA PELAS PACIENTES COM SÍNDROME DOS  
OVÁRIOS POLICÍSTICOS PREVIAMENTE AOS CICLOS DE  
FIV/ICSI – METANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo - Escola Paulista de  
Medicina - para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências

**São Paulo  
2008**

**LEOPOLDO DE OLIVEIRA TSO**

**UTILIZAÇÃO DA METFORMINA PELAS PACIENTES COM SÍNDROME DOS  
OVÁRIOS POLICÍSTICOS PREVIAMENTE AOS CICLOS DE  
FIV/ICSI – METANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo - Escola Paulista de  
Medicina - para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências

**Orientador:**

Prof. Dr. Vilmon de Freitas

**Co-orientadora**

Dr(a). Marisa T. Patriarca

**São Paulo  
2008**

Tso, Leopoldo de Oliveira

Utilização da metformina pelas pacientes com síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de fiv/icsi – metanálise./ Leopoldo de Oliveira Tso.—São Paulo, 2008.

xvi, 84f

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ginecologia.

Título em inglês: Metformin treatment before and during IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome – meta-analysis.

1. Fertilização *in vitro* 2. Síndrome dos ovários policísticos 3. Metformina  
4. FIV 5. Revisão sistemática

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA**

**DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA**

**Chefe do Departamento: Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário**

**Coordenador do Programa de Pós-graduação: Prof. Dr. Ismael Dale Cotrim  
Guerreiro da Silva**

**LEOPOLDO DE OLIVEIRA TSO**

**UTILIZAÇÃO DA METFORMINA PELAS PACIENTES COM SÍNDROME DOS  
OVÁRIOS POLICÍSTICOS PREVIAMENTE AOS CICLOS DE  
FIV/ICSI – METANÁLISE**

**BANCA EXAMINADORA**

**TITULARES**

PROF. DR. ANTONIO HÉLIO OLIANI

PROF. DR. EDUARDO LEME ALVES DA MOTTA

PROF. DR. NEWTON EDUARDO BUSO

**SUPLENTE**

PROF. DR. EDUARDO PANDOLFI PASSOS

**Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

## **Dedicatória**

*Dedico o presente estudo  
às mulheres com Síndrome dos ovários policísticos  
que se submetem aos tratamentos de reprodução assistida,  
lutam e aguardam ansiosamente  
pelo momento único de se tornarem mães.*

## **Agradecimentos**

*Aos meus pais Tereza e Donald,  
pelo esforço incansável dedicado à minha formação  
humana, educacional e profissional.*

*À Fernanda,  
pelo apoio e dedicação como esposa, companheira e amiga.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Vilmon de Freitas.  
A sua orientação e os conselhos sugeridos foram valiosos  
para a conclusão deste estudo. Agradeço o seu incentivo  
para a minha formação acadêmica.*

*À toda equipe do Centro Cochrane do Brasil, em especial  
aos parceiros Regis Bruni Andriolo, Mauro Ishioka e Davi Leite,  
pelos ensinamentos, viabilização e finalização desse trabalho.*

*À Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina,  
pela minha formação médica e humana. Por ter sido o meu segundo lar  
por muitos anos da minha vida.*

*Ao professor e amigo Prof. Dr. Newton Eduardo Busso,  
pelo carinho, amizade, apoio e conselhos que enriqueceram  
minha formação profissional.*

*À Dra. Marisa Patriarca,  
pelos comentários e ajuda na revisão desta tese.*

*Ao colega Dr. Luis Eduardo T. Albuquerque,  
pelo incentivo e orientações para a realização dessa revisão.*

*Aos funcionários do Departamento de Ginecologia da UNIFESP,  
pela atenção e apoio durante a realização deste estudo.*

## Sumário

Dedicatória .....	vi
Agradecimentos.....	vii
Lista de Quadros .....	xi
Lista de Tabelas .....	xii
Lista de Abreviaturas e Símbolos .....	xiii
<b>RESUMO.....</b>	<b>xv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definição .....	2
1.2 Epidemiologia.....	2
1.3 Fisiopatologia .....	4
1.4 Tratamento .....	6
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>8</b>
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
3.1 Tipos de estudos .....	13
3.2 Local do estudo .....	13
3.3 Tipos de participantes .....	13
3.4 Tipo de intervenção .....	14
3.5 Desfechos avaliados .....	14
3.5.1 Avaliação principal .....	14
3.5.2 Avaliações secundárias .....	15
3.6 Estratégia de busca para identificação dos estudos .....	16
3.7 Métodos de revisão .....	20
3.7.1 Seleção dos estudos e extração dos dados.....	20
3.7.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	20
3.7.2.1 Método de randomização .....	21
3.7.2.2 Ocultação da alocação dos dados.....	21
3.7.2.3 Ocultação da alocação para aqueles que coletaram os dados (“cegamento” dos avaliadores) .....	21
3.7.2.4 Análise pela intenção de tratar .....	22
3.7.2.5 Avaliação prévia do poder da amostra (power calculation).....	22
3.8 Análise estatística .....	22



3.9 Atualização da revisão sistemática .....	23
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
4.1 Descrição dos estudos .....	25
4.2 Descrição dos estudos incluídos .....	26
4.3 Comparação geral entre os estudos .....	33
4.3.1 Qualidade metodológica .....	33
4.3.2 Características clínicas dos participantes .....	33
4.3.3 Intervenções adotadas .....	34
4.3.3.1 Metformina .....	34
4.3.3.2 Protocolo de indução ovariana .....	34
4.3.3.3 Método de fertilização (FIV, ICSI ou FIV e ICSI) .....	34
4.3.3.4 Transferência dos embriões .....	35
4.3.3.5 Suporte da fase lútea .....	35
4.3.3.6 Eclosão assistida ( <i>assisted hatching</i> ) .....	35
4.3.4 Comparação entre metformina com placebo ou não tratamento .....	36
4.3.4.1 Avaliação primária .....	36
4.3.4.2 Avaliações secundárias .....	37
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>57</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>66</b>

## Lista de Gráficos

<b>Gráfico 1</b> – Taxa de nascidos vivos (por paciente).....	44
<b>Gráfico 2</b> – Taxa de gravidez clínica (por paciente) .....	45
<b>Gráfico 3</b> – Taxa de gravidez (por paciente).....	46
<b>Gráfico 4</b> – Número de oócitos coletados.....	47
<b>Gráfico 5</b> – Dose total de gonadotrofinas (FSH-r, FSH-hp ou HMG-hp).....	48
<b>Gráfico 6</b> – Número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina.....	49
<b>Gráfico 7</b> – Taxa de cancelamento dos ciclos (por paciente) .....	50
<b>Gráfico 8</b> – Taxa de abortamento (por gravidez) .....	51
<b>Gráfico 9</b> – Incidência de SHO (por paciente) .....	52
<b>Gráfico 10</b> – Incidência de efeitos colaterais .....	53
<b>Gráfico 11</b> – Dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG .....	54

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1</b> - Estratégia de busca - MEDLINE .....	17
<b>Quadro 2</b> - Estratégia de busca – EMBASE .....	18
<b>Quadro 3</b> - Estratégia de busca – LILACS.....	19

## **Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Prevalência de ovários policísticos na população geral.....	3
<b>Tabela 2</b> - Hierarquia da qualidade das evidências, segundo o Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford. ....	10
<b>Tabela 3</b> - Distribuição dos estudos e motivos de exclusão.....	25
<b>Tabela 4</b> - Teste de concordância interobservadores para as fontes bibliográficas em que houve algum grau de discordância. ....	26
<b>Tabela 5</b> - Comparação entre os estudos incluídos quanto à qualidade metodológica.	33

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

<b>ASRM</b>	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
<b>DMP</b>	Diferença de média ponderada
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>ECA/ ECAs</b>	Ensaio(s) clínico(s) aleatório(s)
<b>EMBASE</b>	<i>The Excerpta Medica Database</i>
<b>ESHRE</b>	<i>European Society for Human Reproduction &amp; Embryology</i>
<b>FIV</b>	Fertilização <i>in vitro</i>
<b>FSH</b>	Hormônio folículo estimulante
<b>FSH-hp</b>	Hormônio folículo estimulante altamente purificado
<b>FSH-r</b>	Hormônio folículo estimulante recombinante
<b>GL</b>	Graus de liberdade
<b>GnRH</b>	Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina
<b>hCG</b>	Gonadotrofina coriônica humana
<b>HMG-hp</b>	Gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICSI</b>	Injeção intracitoplasmática de espermatozóide
<b>IGF-1</b>	Fator insulinóide -1
<b>IGF-2</b>	Fator insulinóide -2
<b>IGFBP-1</b>	Proteína ligadora do fator insulinóide-1
<b>IUI</b>	Inseminação intra-uterina
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>IT</b>	Intenção de tratar
<b>LASER</b>	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MDSG</b>	<i>Menstrual Disorder Subfertility Group</i>
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>N</b>	Número total de participantes
<b>n</b>	Número de participantes que manifestaram o evento
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Poder da amostra
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SERM</b>	Moduladores seletivos do receptor de estrogênio
<b>SHBG</b>	Globulina carreadora dos hormônios sexuais

<b>SHO</b>	Síndrome de hiperestímulo ovariano
<b>SMD</b>	<i>Standardised Mean Difference</i> (diferença padronizada das médias)
<b>SOP</b>	Síndrome dos ovários policísticos
<b>UI</b>	Unidades Internacionais
<b>UNIFESP</b>	Universidade Federal de São Paulo
<b>WMD</b>	<i>Weighted Mean Difference</i> (diferença ponderada das médias)
<b>WHOSIS</b>	<i>World Health Organization Statistical Information System</i>

<b>=</b>	Igual
<b>&gt;</b>	Maior
<b>≥</b>	Maior ou igual
<b>&lt;</b>	Menor
<b>%</b>	Porcentagem
<b>°</b>	Grau
<b>β – hCG</b>	Fração beta da gonadotrofina coriônica humana
<b>cm<sup>3</sup></b>	Centímetro cúbico
<b>g</b>	Grama
<b>Kg/ m<sup>2</sup></b>	Quilograma por metro quadrado
<b>mg</b>	Miligrama
<b>mm</b>	Milímetro
<b>nmol/ l</b>	Nanomol por litro
<b>µg</b>	Micrograma
<b>µm</b>	Micrômetro
<b>I<sup>2</sup></b>	Teste de heterogeneidade ou inconsistência
<b>Chi<sup>2</sup> ou X<sup>2</sup></b>	Qui-quadrado
<b>®</b>	Produto registrado



**Contexto:** a Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada por anovulação crônica e hiperandrogenismo, que podem se manifestar clinicamente como irregularidade menstrual, sinais de aumento dos androgênios ou infertilidade. Esta afecção é a endocrinopatia mais comum nas mulheres no menacme, acometendo cerca de 5 a 10% destas. A utilização dos sensibilizadores da insulina, como a metformina, é opção terapêutica que tem sido empregada com o objetivo de diminuir tanto o hiperandrogenismo quanto a resistência periférica à insulina, além de auxiliar no restabelecimento da ovulação e, conseqüentemente, melhorar as taxas de gestação. **Objetivo:** avaliar a eficácia da utilização da metformina nas taxas de nascidos vivos e de gestação, antes e durante os tratamentos de reprodução assistida nas pacientes com SOP. **Métodos:** revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios que avaliaram os efeitos da utilização da metformina nas pacientes com SOP que se submeteram aos tratamentos de fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), nos quais descritores e sinônimos para “síndrome dos ovários policísticos”, “fertilização *in vitro*” e “metformina” foram usados nas seguintes bases de dados eletrônicas até setembro de 2007: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *meta Register of Controlled Trials*, EMBASE, MEDLINE e LILACS. Dois revisores selecionaram, avaliaram a qualidade metodológica e extraíram os dados dos estudos considerados relevantes. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos e 483 pacientes com SOP foram analisadas. A metanálise demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com metformina e o grupo que usou placebo ou não recebeu nenhum tratamento adicional, no que se refere às taxas de nascidos vivos e de gestação, porém o grupo tratado com metformina apresentou menor taxa de Síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) comparado ao grupo controle. Outros parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados também foram semelhantes entre os dois grupos. **Conclusão:** esta revisão sistemática não apresenta evidências suficientes que comprovem que a metformina melhora as taxas de nascidos vivos ou de gestação das pacientes com SOP, que se submetem aos tratamentos de reprodução assistida. Por outro lado, a utilização desta droga, ainda que não aumente a chance de sucesso destes tratamentos, deve ser indicada nessa população de pacientes com o objetivo de diminuir o risco de SHO.

---





## 1.1 Definição

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), descrita por Stein, Leventhal (1935), é caracterizada por anovulação crônica e produção excessiva de hormônios masculinos nas mulheres com irregularidade dos ciclos menstruais (espaniomenorréia ou amenorréia), infertilidade, hirsutismo ou acne. Esta afecção pode ser considerada uma condição heterogênea de sinais e sintomas que podem variar desde uma forma leve até um distúrbio endócrino, metabólico ou reprodutivo grave (Balen et al., 1995).

A definição da SOP tem sido muito discutida ao longo dos anos e, recentemente, o consenso internacional realizado na cidade de Rotterdam, em 2003, organizado pela Sociedade Européia de Reprodução Humana (ESHRE - *European Society for Human Reproduction & Embryology*) em associação com a Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva (ASRM - *American Society for Reproductive Medicine*), acordaram que para o seu diagnóstico preciso são necessários dois dos três critérios que se seguem:

- ovulação irregular ou ausente (oligo ou anovulação);
- sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo;
- ovário com aspecto policístico: presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano maior do que 10 cm<sup>3</sup> (Balen et al., 2003).

Além disso, outras causas de anovulação crônica que poderiam mimetizar a síndrome deveriam ser excluídas, tais como: hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing e tumores secretores de androgênios (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004).

## 1.2 Epidemiologia

A prevalência dessa Síndrome varia de acordo com a natureza da população avaliada. Assim, numa população que apresenta sinais e sintomas a ela relacionados, como acne, hirsutismo ou alterações menstruais, a prevalência,

---

logicamente, será maior do que a da população geral. Peserico et al. (1989) estudaram 119 pacientes com acne e encontraram 45% destas com ovários de aspecto policístico à ultra-sonografia. Em outra pesquisa com 389 mulheres que apresentavam alterações menstruais, Gadir et al. (1992) encontraram 65% de prevalência de ovários policísticos. Já O'Driscoll et al. (1994) identificaram 60% de ovários policísticos em 282 pacientes com hirsutismo ou alopecia androgenética.

Estes estudos evidenciam que a SOP é comum em grupos populacionais específicos. A prevalência na população geral ainda não foi definitivamente determinada, porém acredita-se que seja a endocrinopatia feminina mais comum, acometendo cerca de 5 a 10% das mulheres na idade reprodutiva (Frank et al., 1995; Knochenhauer et al., 1998).

Por outro lado, a presença de ovários com aspecto policístico na população geral foi avaliada por vários autores, que encontraram taxas na ordem de 17 a 22%, indicando que o achado de policistose ovariana na população geral é muito comum e independe da SOP (Tabela 1 – adaptada de Balen et al., 2007).

**Tabela1 - Prevalência de ovários policísticos na população geral.**

<b>Autores</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Prevalência (%)</b>	<b>95% IC (%)</b>
<b>Polson et al. (1988)</b>	257	18-36	22	17-27
<b>Tayob et al. (1990)</b>	120	18-30	22	14-30
<b>Clayton et al. (1992)</b>	190	18-36	22	16-28
<b>Faquhar et al. (1994)</b>	183	18-45	21	14-27
<b>Botsis et al. (1995)</b>	1078	17-40	17	14-19
<b>Cresswell et al. (1997)</b>	235	40-42	21	16-26

Adaptada do livro de Balen et al. 2007

IC: Intervalo de confiança

Enquanto ovários com padrão policístico são achados ultra-sonográficos freqüentes em mulheres assintomáticas, há evidências que elas apresentam o mesmo padrão de resposta das portadoras da SOP, quando submetidas à estimulação da ovulação com gonadotrofinas nos ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) (MacDougall et al., 1993).

Parece que o aspecto ultra-sonográfico de ovários policísticos é mais freqüente em alguns grupos étnicos. Rodin et al. (1998) reportaram prevalência de 52% desse achado em imigrantes provenientes do sul da Ásia que viviam na Inglaterra. Wijeyaratne et al. (2002) relataram que estas pacientes apresentaram maior resistência insulínica e sintomas mais exuberantes da síndrome do que as caucasianas. Além disso, elas expressaram os sintomas da SOP mais precocemente do que as inglesas.

### 1.3 Fisiopatologia

A etiologia da SOP ainda é desconhecida e sua fisiopatologia parece ser multifatorial e poligênica (Balen, 2004). Contudo o hiperandrogenismo e a resistência insulínica são achados comuns da doença. O excesso de androgênios é convertido periféricamente em estrogênios, que determina, por um lado, a diminuição da secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) - retro-controle negativo e, por outro, aumento da secreção do hormônio luteinizante (LH) - retro-controle positivo. Este último, juntamente com a insulina, estimula a secreção de androgênios pelo estroma ovariano que afeta o desenvolvimento folicular normal, como também suprime a apoptose permitindo, assim, a sobrevivência de folículos que estavam programados para degenerar dando ao ovário o aspecto micropolicístico (Adashi et al., 1985; Barbieri et al., 1986). Além disso, a baixa concentração relativa de FSH durante a fase folicular altera a esteroidogênese e o crescimento folicular adequado para que a ovulação aconteça.

A resistência periférica à insulina e o aumento compensatório da sua secreção (hiperinsulinemia) são freqüentemente observados na SOP, tanto nas mulheres eutróficas quanto nas obesas (Dunaif et al., 1989; Tsilchorozidou et al., 2004). A hiperinsulinemia estimula o hiperandrogenismo por meio de vários mecanismos:

- diminuição da síntese hepática da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), com conseqüente aumento da concentração de androgênios livres (Nestler et al., 1991);

- ação da insulina nos receptores do fator insulinóide-1 (IGF-1), estimulando a produção de androgênios tecaais em associação com o LH (Bergh et al., 1993);
- inibição da secreção hepática da proteína ligadora do fator insulinóide-1 (IGFBP-1), levando ao aumento da biodisponibilidade dos fatores insulinóides 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2), os quais estimulam a produção de androgênios tecaais por meio da ativação dos receptores IGF-1 (Erickson et al., 1990; Adashi, 1993; Leroith et al., 1995; De Leo et al., 2000);
- aumento da atividade da enzima citocromo P450c17 $\alpha$ , importante para a bio-síntese dos esteróides ovarianos e adrenais.

A SOP não possui um padrão homogêneo. Pode haver variação tanto na intensidade quanto no padrão das manifestações clínicas numa mesma mulher ao longo do tempo (Balen et al., 1995). Além disso, tem caráter familiar e vários aspectos da síndrome podem ser herdados. Ademais, há vários fatores interligados que afetam a expressão da doença.

A obesidade é um dos fatores que podem acentuar os sintomas e interferir na ovulação por meio dos seguintes mecanismos:

- Aumento da aromatização periférica dos androgênios em estrogênios interferindo no retro-controle das gonadotrofinas;
- Diminuição da concentração de SHBG, com conseqüente aumento da concentração dos androgênios livres (mais ativos);
- Aumento da concentração de insulina estimulando, assim, a produção de androgênios pela teca (Peiris et al., 1989; Kirschner et al., 1990).

A associação de obesidade, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, freqüente na SOP, eleva o risco de doenças cardiovasculares e diabetes melito (Rajkowska et al., 2000). Lo et al. (2006) encontraram maior prevalência de obesidade

---

(67%), diabetes melito (15%), dislipidemia (14,6%) e hipertrigliceridemia (16%) entre as pacientes com essa afecção quando comparadas com mulheres hígdas.

## 1.4 Tratamento

A conduta diante da SOP depende do desejo reprodutivo da paciente. Nas que não desejam engravidar, deve-se optar pela utilização dos contraceptivos orais combinados com atividade antiandrogênica. Além disso, a perda de peso, por meio da prática de exercícios físicos e da adoção de dieta hipocalórica, deve ser estimulada nas obesas com o objetivo de melhorar o hiperandrogenismo e a resistência à insulina (Franks et al., 2001; Al-Azemi et al., 2004; ESHRE Capri Workshop Group, 2006; Moran et al., 2006).

Vários fármacos têm sido empregados na tentativa de induzir a ovulação e obter gestação nas inférteis com SOP. Além de a diminuição do peso, os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM - *Selective Estrogen Receptor Modulator*), como o citrato de clomifeno, têm sido considerados tratamentos de primeira escolha quando há desejo reprodutivo, apesar das modestas taxas de gestação (Barbieri et al., 2000; Kocak et al., 2002). As gonadotrofinas e o “drilling” ovariano, opções terapêuticas reservadas às pacientes clomifeno-resistentes e, recentemente, os sensibilizadores da insulina, como a metformina, são opções promissoras em pacientes anovuladoras com resistência insulínica (Nestler et al., 2002; Costello et al., 2003).

A metformina é uma biguanida, solúvel em água, empregada no tratamento do diabetes melito. Reduz a glicemia sem causar hipoglicemia, pois inibe a gliconeogênese, tanto no fígado quanto na periferia, mais amiúde no tecido celular subcutâneo e no músculo, locais onde aumenta a metabolização da glicose (Barbieri et al., 1986; Dunn et al., 1995; Nardo et al., 2001).

Pacientes com SOP que se submetem à estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas apresentam estímulos mais longos, utilizam maior quantidade de gonadotrofinas, desenvolvem número excessivo de folículos maduros, apresentam concentração de estradiol sérico mais elevada e, conseqüentemente, aumento do risco de desenvolver síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO). Além disso, observam-se maiores taxas de cancelamento dos ciclos e menores taxas de gestação quando

comparadas às pacientes sem a endocrinopatia (Yarali et al., 2004; Aboulghar et al., 2003).

Portanto parece lógico que a diminuição da insulina plasmática com o emprego da metformina nas pacientes com SOP, que irão se submeter à estimulação da ovulação para inseminação intra-uterina (IIU) ou FIV, pode melhorar os efeitos adversos decorrentes da hiperestimulação ovariana, como a SHO além de, obviamente, melhorar as taxas de gestação (Dunaif et al., 1989; Tang et al., 2006). Ademais, a metformina age diretamente nas células tecais ovarianas, diminuindo a produção de androgênios com conseqüente melhora das manifestações arrenomiméticas (Attia et al., 2001).

---





A proposição desta revisão sistemática justifica-se pela intenção de avaliar se a utilização da metformina antes e durante os ciclos de indução da ovulação para FIV clássica ou injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) traz benefícios às pacientes com SOP que se submetem a esses tratamentos.

Métodos rigorosos e de natureza essencialmente crítica, próprios destas revisões, têm a finalidade de limitar erros sistemáticos e reduzir efeitos obtidos aleatoriamente e, desta forma, identificar os achados válidos (validade interna) que aperfeiçoem conclusões com aplicabilidade (validade externa), auxiliando na tomada de decisões racionais (Antman et al., 1992; Oxman, Guyatt, 1993).

Por estas e outras razões igualmente importantes, as revisões sistemáticas têm sido consideradas nível 1 de evidência para implementação de condutas em saúde e sintetizam os efeitos de determinadas intervenções ou medidas preventivas ou terapêuticas que sejam consistentes ou que variem significativamente, de acordo com particularidades clínicas ou metodológicas (Tabela 2).

As revisões sistemáticas diferem das revisões narrativas (tradicionais), pois mapeiam o conhecimento já existente, utilizando estratégias de busca explícitas e reprodutíveis, bem como fontes confiáveis da literatura por meio de questões clínicas bem definidas, já que selecionam somente estudos clínicos que satisfaçam aos critérios metodológicos e que minimizem possíveis erros sistemáticos. Diferentemente, as revisões narrativas são sujeitas a tais erros, pois não possuem qualquer planejamento metodológico para prevení-los (Cook et al., 1997).

---

**Tabela 2 - Hierarquia da qualidade das evidências, segundo o Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford.**

Níveis de evidência	Tipos de estudo/ evidência
1a	Revisões sistemáticas com homogeneidade de ensaios clínicos aleatórios (ECA)
1b	ECAs individuais com intervalo de confiança estreito
2a	Revisões sistemáticas com homogeneidade de estudos de coorte
2b	Estudos de coorte individuais ou ECAs de baixa qualidade (por exemplo, com perdas ao redor de 80%)
2c	Pesquisa de desfechos; estudos ecológicos
3a	Revisões sistemáticas com homogeneidade de estudos de caso-controle
3b	Estudos de caso-controle individuais
4	Estudos de séries de casos, bem como estudos de coorte e caso-controle de baixa qualidade
5	Opiniões de especialistas sem apreciação crítica ou baseadas em pesquisa básica (pesquisas em fisiologia, estudos com animais, <i>in situ</i> ou <i>in vitro</i> )

Adaptada a partir de Levels of Evidence and Grades of Recommendation:  
[http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#notes](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#notes)

Metanálise é o recurso empregado para sintetizar resultados de estudos. Quando sua realização é possível, ou seja, quando há estudos que possam ser comparáveis, utilizando os mesmos instrumentos validados ou similares, a precisão dos efeitos estimados tende a ser maior, quando comparada à precisão dos estudos individuais isolados. Portanto essa ferramenta contribui para a redução da incerteza sobre efetividade e segurança dos tratamentos e medidas preventivas testadas (Sacks et al., 1987; Thacker, 1988; Oxman, 1993).

Os ECAs são objetos de estudos primários das revisões sistemáticas sobre prevenção e tratamento em saúde (estudos secundários), pois admite-se que sejam o desenho de estudo ideal para estas questões, além de ter natureza

experimental e quantitativa, cujo principal cuidado metodológico é a alocação aleatória dos participantes para diferentes tipos de situações (intervenções e controles) (Sackett, Cook, 1994; Pocock, 1996).

---

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

Esta revisão foi realizada de acordo com as orientações do Grupo de Desordens Menstruais e Subfertilidade da Colaboração Cochrane (MDSG – *Menstrual Disorder Subfertility Group*). A metodologia utilizada está disponível no Manual de Revisão Sistemática da Cochrane (Higgins, Green, 2005).

### 3.1 Tipos de estudos

Foram analisados estudos clínicos controlados aleatórios de pacientes com SOP submetidas à FIV/ICSI comparando grupos que utilizaram metformina *versus* placebo ou metformina *versus* pacientes que não receberam tratamento prévio aos ciclos de reprodução assistida.

Estudos quase randômicos não foram incluídos. Apenas a primeira parte dos estudos *cross-over* foram considerados na metanálise. Este tipo de estudo é inapropriado quando o tratamento pode alterar a condição de interesse, pois na segunda parte do estudo a condição dos pacientes, sistematicamente, será diferente da inicial (Elbourne et al., 2002).

### 3.2 Local do estudo

Setor integrado de Reprodução Humana da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade.

### 3.3 Tipos de participantes

Pacientes em idade reprodutiva com anovulação crônica atribuída a SOP com ou sem outra(s) causa(s) de infertilidade conjugal associada(s) - como fatores masculino, tubário ou endometriose - que foram tratadas com metformina antes e durante os ciclos de estimulação ovariana para FIV ou ICSI.

A etiologia da infertilidade que justificou o tratamento de fertilização assistida foi determinada pelos autores dos estudos incluídos.

---

A SOP foi definida de acordo com os critérios adotados pelo consenso de Rotterdam já descritos anteriormente (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004). Devido à variedade de critérios existentes, estudos que atenderam a outros critérios para definição da síndrome foram incluídos desde que fossem compatíveis com os estabelecidos pelo consenso de Rotterdam e autorizados, após análise prévia, pelos autores desta revisão.

### 3.4 Tipo de intervenção

a) Intervenção de interesse: utilização da metformina antes e durante os ciclos de FIV ou ICSI nas pacientes com SOP.

b) Intervenções de comparação: nenhum tratamento para SOP associado aos ciclos de FIV ou ICSI; ou utilização de placebo.

### 3.5 Desfechos avaliados

#### 3.5.1 Avaliação principal

Taxa de nascidos vivos (por paciente). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nascido vivo é a expulsão ou extração completa do corpo da mãe, independentemente da duração da gravidez, de um conceito que, depois da separação, respire ou apresente qualquer outro sinal de vida, tal como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária, estando ou não o cordão seccionado e ocorrido ou não a dequitação placentária. Cada produto conceptual que reúna estas condições é considerado uma criança viva. Esta definição foi adotada neste trabalho, porém considerou-se o tempo de gestação superior a 20 semanas para diferenciação com a taxa de abortamento. WHOSIS – *World Health Organization Statistical Information System*, 2007 (WHOSIS, 2007).

Taxa de nascidos vivos foi definida como o número de nascidos vivos, com mais de 20 semanas de gestação, dividido pelo número de pacientes incluídas no estudo.

---

### 3.5.2 Avaliações secundárias

Taxa de gravidez clínica (por paciente): entende-se por gravidez clínica como presença de saco gestacional intra-útero visibilizada pela ultra-sonografia pélvica transvaginal.

Taxa de gravidez clínica foi definida pela divisão do número de pacientes com gravidez clínica pelo número de pacientes incluídas no estudo.

Taxa de gravidez (por paciente): gravidez foi conceituada pelo exame de quantificação sérica da fração beta da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$  – hCG) acima do valor de referência, de acordo com o padrão adotado pelo laboratório onde foi realizada a análise. Taxa de gravidez foi definida como o número de pacientes com exame de  $\beta$  – hCG quantitativo sérico indicativo de gravidez (acima do valor de referência) dividido pelo número de pacientes incluídas no estudo.

Taxa de fertilização: fertilização foi definida como formação de embrião no estágio com dois pró-núcleos. Taxa de fertilização foi obtida pela divisão do número de oócitos fertilizados (formação de embrião no estágio com dois pró-núcleos) pelo número de oócitos no estágio de metáfase II colocados em contato com o(s) espermatozóide(s) para ocorrência de fertilização.

Número de oócitos coletados: número de células obtidas através da punção aspirativa do líquido folicular por via transvaginal.

Dose total de gonadotrofinas (FSH-r, FSH-hp ou HMG-hp).

Número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina.

Taxa de cancelamento dos ciclos (por paciente): definida como o número de pacientes que tiveram o ciclo cancelado dividido pelo número de pacientes incluídas no estudo.

Taxa de abortamento (por gravidez): abortamento – interrupção involuntária da gravidez antes da vigésima semana. Taxa de abortamento – número de pacientes que abortaram, dividido pelo número de pacientes grávidas (exame de  $\beta$  – hCG quantitativo sérico indicativo de gravidez).

Incidência de SHO (por paciente): número de casos novos de SHO que apareceram desde o início da estimulação da ovulação dividido pelo número de

pacientes que iniciaram o tratamento. Os critérios para definição foram adotados por cada autor devido à heterogeneidade da definição da síndrome, mas obedecendo aos critérios citados anteriormente.

Incidência de efeitos colaterais: número de pacientes que mencionaram algum desconforto, desde o início da utilização da metformina, dividido pelo número de pacientes que iniciaram o uso do fármaco.

Dosagem de estradiol sérico no dia da administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG).

Dosagem dos androgênios (testosterona total, SHBG e/ou índice de androgênios livres).

Teste rápido de tolerância à glicose ou dosagem de glicemia de jejum.

### 3.6 Estratégia de busca para identificação dos estudos

Para identificar os ensaios clínicos aleatórios que avaliaram a utilização da metformina nas pacientes com SOP antes e durante os ciclos de FIV/ICSI foram utilizados os filtros que constam nos quadros 1, 2 e 3 para as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (1966 a setembro de 2007), EMBASE (1980 a setembro de 2007), LILACS (1984 a setembro de 2007). Outras bases eletrônicas também foram pesquisadas utilizando-se termos descritores e sinônimos para “polycystic ovary syndrome”, “metformin” e “in vitro fertilization”: *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, third quarter 2007)* e *meta Register of Controlled Trials* (<http://controlled-trials.com/mrct/>).

As referências bibliográficas dos estudos selecionados foram também avaliadas para identificar outros possíveis estudos relevantes.



**Quadro 1 - Estratégia de busca - MEDLINE****Estratégia de busca para a condição clínica**

((Ovarian OR ovary) AND (Sclerocystic OR Polycystic OR Degeneration)) OR (Stein-Leventhal OR Leventhal)

**Estratégia de busca para a intervenção**

(metformin OR dimethylbiguanidium OR dimethylguanylguanidine OR glucophage OR glucovance) AND ((in vitro AND fertilization\*) OR IVF OR (reproductive AND (assisted OR Techn\*)) OR (intracytoplasmic sperm injection) OR icsi)

**Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados**

randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR tripl\* [tw]) AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw])) OR ( placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospectiv\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT human [mh])

**Quadro 2 - Estratégia de busca – EMBASE**

- 1 exp METFORMIN/ or metformin.mp. (8339)
- 2 exp Ovary Polycystic Disease/ or PCOS.mp. (5920)
- 3 polycystic ovar\$.mp. (4779)
- 4 PCOD.mp. (235)
- 5 or/2-4 (6358)
- 6 exp Fertilization in Vitro/ or IVF.mp. (18515)
- 7 in vitro fertil\$.mp. (10231)
- 8 ICSI.mp. or exp Intracytoplasmic Sperm Injection/ (4732)
- 9 intracytoplasmic sperm\$.mp. (4723)
- 10 intra-cytoplasmic sperm\$.mp. (42)
- 11 or/6-10 (21729)
- 12 1 and 5 and 11 (71)
- 13 Controlled study/ or randomized controlled trial/ (2178566)
- 14 double blind procedure/ (59891)
- 15 single blind procedure/ (5900)
- 16 crossover procedure/ (17481)
- 17 drug comparison/ (81249)
- 18 placebo/ (86993)
- 19 random\$.ti,ab,hw,tn,mf. (334447)
- 20 latin square.ti,ab,hw,tn,mf. (1012)
- 21 crossover.ti,ab,hw,tn,mf. (30700)
- 22 cross-over.ti,ab,hw,tn,mf. (10784)
- 23 placebo\$.ti,ab,hw,tn,mf. (133748)
- 24 ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,hw,tn,mf. (100572)
- 25 (comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf. (5322)
- 26 (clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf. (437886)
- 27 or/13-26 (2625551)
- 28 nonhuman/ (2720877)
- 29 animal/ not (human/ and animal/) (12812)
- 30 or/28-29 (2724474)
- 31 27 not 30 (1535178)
- 32 12 and 31 (41)
- 33 from 32 keep 1-41 (41)

**Quadro 3 - Estratégia de busca – LILACS****Estratégia de busca para a condição clínica**

(Ovar\$ AND (Poliquístico OR Sclerocystic OR Polycystic OR Degeneration OR Policístico)) OR (Stein-Leventhal OR Leventhal) OR (Síndrome del Ovario Poliquístico OR Síndrome do Ovário Policístico)

**Estratégia de busca para a intervenção**

((in Vitro OR test-tube) AND (fertilization OR fertilización OR Fertilização)) OR test tube babies OR IVF OR FIV OR ICSI OR ((esperma OR sperm) AND (intracytoplasm\$ OR Intracytoplasmic) AND (Inje\$ OR Inyecciones) OR ((asistida OR assisted) AND reprod\$) AND (metformin OR metformina OR dimethylguanylguanidine OR Glucophage OR glucovance))

**Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados**

((Pt ENSAIO CONTROLADO ALEATORIO OR Pt ENSAIO CLINICO CONTROLADO OR Mh ENSAIOS CONTROLADOS ALEATORIOS OR Mh DISTRIBUICAO ALEATORIA OR Mh MÉTODO DUPLO-CEGO OR Mh MÉTODO SIMPLES-CEGO) AND NOT (Ct ANIMAIS AND NOT (Ct HUMANO AND Ct ANIMAIS)) OR (Pt ENSAIO CLÍNICO OR Ex E05.318.760.535\$) OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh PLACEBOS OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR (Mh PROJETOS DE PESQUISA) AND NOT (Ct ANIMAIS AND NOT (Ct HUMANO AND Ct ANIMAIS)) OR (Ct ESTUDO COMPARATIVO OR Ex E05.337\$ OR Mh SEGUIMENTOS OR Mh ESTUDOS PROSPECTIVOS OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) AND NOT (Ct ANIMAIS AND NOT (Ct HUMANO AND Ct ANIMAIS))) AND NOT Mh ANIMAIS

### **3.7 Métodos de revisão**

#### **3.7.1 Seleção dos estudos e extração dos dados**

Os títulos e os resumos das publicações obtidas utilizando as estratégias de buscas foram analisados independentemente por dois revisores. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra e os dados foram extraídos por ambos, por meio de formulário apropriado. Os revisores estiveram cientes dos nomes dos autores, jornais de publicação e outros detalhes dos artigos. As divergências eventuais foram resolvidas por consenso entre eles. Em caso de persistência de dúvida, o autor do estudo selecionado foi contatado por correio eletrônico.

Antes da inclusão do estudo, realizou-se avaliação criteriosa das características das participantes e foram relatados os casos em que houve alguma diferença significativa entre elas. As seguintes variáveis foram controladas:

- idade
- Índice de massa corpórea
- causa e duração da infertilidade
- dose e duração do tratamento com metformina
- dosagem sérica de androgênios (testosterona total; SHBG; índice de androgênios livres)
- teste rápido de tolerância à glicose ou glicemia de jejum
- número de embriões transferidos
- cirurgia ovariana prévia

#### **3.7.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

---

Os revisores avaliaram a qualidade metodológica de forma independente, de acordo com critérios descritos no manual dos revisores Cochrane (*Cochrane Reviewers Handbook*) (Higgins, Green, 2005).

### **3.7.2.1 Método de randomização**

Randômico: por exemplo, por computador ou pela tabela de números randomizáveis;

Quase randômico: por exemplo, por meio do registro hospitalar ou pela data de aniversário;

Não estabelecido: declarado, porém não descrito e impossível de ser esclarecido por tentativa de contato com os autores dos estudos primários.

Apenas estudos clínicos randômicos foram incluídos neste estudo.

### **3.7.2.2 Ocultação da alocação dos dados**

Categoria A - Adequada: ocultação da alocação adequada e ausência de diferenças significativas entre os grupos de comparação;

Categoria B - Não estabelecida: declarada, porém não descrita e impossível de ser esclarecida por tentativa de contato com os autores dos estudos primários;

Categoria C - Inadequada: por exemplo, lista aberta de alocação dos códigos.

Apenas estudos considerados categorias A ou B foram incluídos para extração e análise dos dados. Estudos classificados como categoria C foram excluídos da revisão sistemática.

### **3.7.2.3 Ocultação da alocação para aqueles que coletaram os dados (“cegamento” dos avaliadores)**

Adequado: avaliadores não cientes do grupo para o qual cada paciente foi alocada;

Não estabelecido: declarado, porém não descrito e impossível de ser esclarecido por tentativa de contato com os autores do estudo primário;

Inadequado: avaliadores cientes do grupo para o qual os participantes foram alocados.

#### **3.7.2.4 Análise pela intenção de tratar**

Realizada

Não realizada

#### **3.7.2.5 Avaliação prévia do poder da amostra (power calculation)**

Realizada

Não realizada

### **3.8 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada de acordo com o protocolo para análise estatística desenvolvido pelo Centro Cochrane utilizando o programa RevMan.

Os dados dicotômicos foram expressos como risco relativo, com intervalo de confiança a 95% (IC 95%), embasados no modelo estatístico de efeito randômico. Já os dados contínuos foram analisados quando a média e o desvio-padrão foram disponibilizados nos artigos originais ou por meio do contato com os autores. Utilizou-se o cálculo da diferença ponderada das médias (WMD – *weighted mean difference*), com intervalo de confiança a 95%, que pondera os efeitos estimados pelas medidas de dispersão, sendo atribuídos menores pesos aos estudos de menor variabilidade (maior precisão). Quando os dados contínuos foram expressos em escalas de medidas

---

diferentes utilizou-se o cálculo da diferença padronizada das médias (SMD – *standardised mean difference*), com intervalo de confiança a 95%.

Optou-se por realizar análises com resultados agrupados (subcategorias) com seus respectivos subtotais para avaliar a influência dos diferentes protocolos de indução da ovulação (uso de agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH) ou antagonista do GnRH) ou co-intervenções que eventualmente pudessem influenciar nas taxas de nascidos vivos ou de gravidez (por exemplo, realização de pequenos furos com LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) na zona pelúcida do pré-embrião, conhecido como eclosão assistida ou *assisted hatching*).

A heterogeneidade dos efeitos estimados entre os estudos incluídos foi avaliada mediante o teste de heterogeneidade ou inconsistência ( $I^2$ ). O  $I^2$  deriva do  $\chi^2$  (Qui-quadrado) e GL (Graus de liberdade). Considera-se heterogeneidade substancial entre os efeitos estimados dos estudos analisados quando:  $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0,01$ , ou ainda, quando  $\chi^2 < GL$  (Higgins, Tompson, 2002; Higgins, Green, 2005).

### 3.9 Atualização da revisão sistemática

Esta revisão sistemática será revisada bianualmente, quando forem encontrados estudos relevantes para o tema, podendo ou não ser ensaios clínicos randômicos e controlados.





#### 4.1 Descrição dos estudos

**Tabela 3 - Distribuição dos estudos e motivos de exclusão.**

	Lingua de publicação
Fedorcsak et al. (2003)	Inglês
Visnova et al. (2003)	Checo (traduzido para o inglês)
Kjotrod et al. (2004)	Inglês
Onalan et al. (2005)	Inglês
Doldi et al. (2006)	Inglês
Tang et al. (2006)	Inglês
Estudos excluídos	Motivo da exclusão
Stadtmauer et al. (1999)	Pacientes agiram como seus próprios controles (ausência de grupo-controle)
Stadtmauer et al. (2000)	Continuação do estudo Stadtmauer (1999);
Egbase et al. (2001)	Apresentou irregularidade dos dados;
Kahraman et al. (2001)	O grupo controle utilizou contraceptivo oral ao invés de placebo (ou não tratamento);
Stadtmauer et al. (2001)	Análise retrospectiva dos dados;
Geusa et al. (2002)	Apresentou irregularidade dos dados;
Stadtmauer (2002)	Não considerado ensaio clínico randômico e controlado;
Visnova et al. (2002)	Idêntico ao estudo Visnova et al. (2003);
Kjotrod et al. (2003)	Idêntico ao estudo Kjotrod et al. (2004);

Após busca sensitiva utilizando as estratégias descritas acima em cinco bases de dados (MEDLINE, EMBASE, LILACS, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *meta Register of Controlled Trials*) obtivemos 89 estudos, os quais foram analisados, de forma independente, por dois revisores e selecionados 15 estudos com potencial de inclusão. Após análise destes estudos apenas seis preencheram os critérios de inclusão desta revisão e, portanto, foram incluídos (Tabela 3). Os testes de concordância interobservadores estão apresentados na tabela 4.

**Tabela 4 - Teste de concordância interobservadores para as fontes bibliográficas em que houve algum grau de discordância.**

Fontes	Concordância Observada	Coeficiente Kappa
PUBMED	80.00%	0.48
EMBASE	92.68%	0.69
Cochrane Central Register of Controlled Trials	93.48%	0.83

#### 4.2 Descrição dos estudos incluídos

**The effect of metformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized cross-over trial** (Fedorcsak et al., 2003)

Estudo clínico prospectivo, aleatório, *cross-over*, comparando uso de metformina com não tratamento. Foram incluídas 17 pacientes entre 23 e 35 anos de idade. Os grupos eram semelhantes com relação à média da idade e o índice de massa corpórea das pacientes, porém não relatados os fatores de infertilidade.

As pacientes realizaram dois ciclos consecutivos de estimulação da ovulação para tratamento de FIV/ICSI. Para efeito de comparação, utilizou-se apenas a primeira parte deste estudo, ou seja, o primeiro ciclo de estimulação da ovulação. A dose de metformina foi de 1500 mg dividida em três tomadas diárias (Glucophage® 500 mg, 3 vezes ao dia), iniciada três semanas antes da aplicação do análogo agonista do GnRH para bloqueio hipofisário e mantida até o dia da aplicação de hCG para amadurecimento folicular.

Quanto à estimulação ovariana, adotou-se o protocolo longo com agonista do GnRH (600 µg ao dia de acetato de buserelina - Suprefact®) e FSH-r (Gonal F®) - dose inicial de 150 UI/ dia e hCG 10000 UI (Pregnyl®) 34-38 horas antes da captação oocitária.

Foi realizada FIV ou ICSI, de acordo com o fator de infertilidade e transferidos até dois embriões no terceiro dia após a captação oocitária, porém não foi

informado o tipo de cateter utilizado nem se a transferência embrionária foi realizada com auxílio de ultra-sonografia pélvica.

Como suplementação da fase lútea utilizou-se progesterona injetável intramuscular na dose de 25 mg/ dia durante 14 dias, iniciando-se no dia da punção folicular.

**Importance of sensitization of insulin receptors in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome** (Visnova et al., 2003)

Estudo clínico prospectivo e aleatório, comparando uso de metformina com não tratamento. Foram selecionadas 172 pacientes, mas incluídas 141 (preencheram os critérios de inclusão), porém não relatados os fatores de infertilidade. A média da idade do grupo que usou metformina foi 28,88 e a do grupo placebo foi 28,45 anos.

O grupo I, composto por 72 pacientes, utilizou metformina no início da estimulação da ovulação; o grupo II, formado por 69 mulheres, não utilizou a medicação e o grupo III, com 31 pacientes, foi formado por pacientes sem SOP. Foram analisados os dados dos grupos I e II apenas. No grupo I, 71 pacientes chegaram até a coleta dos oócitos, pois uma foi excluída antes de completar esta fase; e no grupo II, 66 completaram o tratamento, sendo três excluídas.

A dose de metformina foi de 1000 mg dividida em duas tomadas diárias, iniciada no mesmo dia da estimulação ovariana e mantida até o dia da aspiração folicular para captação oocitária.

Quanto ao protocolo de estimulação ovariana, foi utilizado protocolo longo com agonista do GnRH - 0,4 mg de nafarelina, via inalatória nasal, duas aplicações diárias e FSH-r ou FSH-hp na dose de 150 a 225 UI/ dia. Não foram informados outros detalhes do tratamento como: tipo de hCG e dose utilizados para maturação folicular, quando a aspiração folicular foi realizada, quantos embriões foram transferidos e o suporte prescrito da fase lútea.

As seguintes variáveis foram avaliadas neste estudo: incidência de SHO, taxa de gravidez, número de oócitos coletados, dose total de gonadotrofina e número de dias de estimulação com gonadotrofina.

---

**Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study (Kjotrod et al., 2004)**

Estudo clínico, prospectivo e aleatório comparando uso de metformina com placebo. Foram selecionadas 73 pacientes com SOP que iriam realizar FIV/ICSI, porém quatro pacientes desistiram antes de iniciar o tratamento por motivos pessoais e seis pacientes engravidaram espontaneamente (quatro do grupo metformina e duas do grupo placebo). Assim, 63 pacientes foram incluídas no estudo e iniciaram estimulação da ovulação: 31 no grupo que recebeu metformina e 32 no grupo placebo. Durante o tratamento, duas pacientes foram excluídas antes da aspiração folicular – uma por baixa resposta ovariana à gonadotrofina e outra por ter desenvolvido SHO; quatro foram excluídas antes da transferência embrionária, sendo que duas delas desenvolveram SHO e as outras duas não tiveram embriões viáveis para transferência.

Os fatores de infertilidade foram relatados e a idade, índice de massa corpórea, duração da infertilidade e a paridade foram semelhantes entre os grupos.

A dose de metformina (Metformin®) foi aumentada gradualmente durante as duas primeiras semanas até atingir a dose de 1000 mg dividida em duas tomadas diárias. O fármaco foi usado por, no mínimo, 16 semanas antes da administração de hCG para maturação folicular.

O protocolo de estimulação ovariana adotado utilizou regime longo com agonista do GnRH (Synarela® - 800 µg de nafarelina, via inalatória nasal, aplicação diária), FSH-r (Puregon®) na dose de 150 UI/ dia nas obesas – IMC  $\geq 28$  kg/ m<sup>2</sup> e 100 UI/ dia nas eutróficas – IMC < 28 kg/ m<sup>2</sup> e hCG 5000 UI (Pregnyl®) 34-36 horas antes da captação oocitária através de punção transvaginal. Em casos de SHO, a aplicação do FSH-r foi suspensa por quatro dias, procedimento conhecido como *coasting* e administrada hCG para maturação folicular, apenas quando a concentração sérica de estradiol fosse menor que 10 nmol/ l.

Foi realizada FIV ou ICSI, de acordo com o fator de infertilidade e foram transferidos até dois embriões no terceiro dia após a captação oocitária, porém não foi informado o tipo de cateter utilizado nem se a transferência embrionária foi realizada com auxílio de ultra-sonografia pélvica.

Como suplementação da fase lútea houve opção pela progesterona vaginal (Progestan®) na dose de 600 mg, dividida em três aplicações diárias, por 14 dias após a captação oocitária.

As seguintes variáveis foram avaliadas neste estudo: avaliações primárias - número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina e dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG; avaliações secundárias – dose total de gonadotrofina, número de oócitos coletados, taxa de fertilização, número de embriões de boa qualidade, taxa de gravidez clínica (por paciente) e taxa de nascidos vivos (por paciente).

**Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial** (Onalan et al., 2005)

Estudo clínico, prospectivo e aleatório comparando uso de metformina com placebo. Foram selecionadas 110 pacientes com SOP que iriam realizar FIV/ICSI, porém duas pacientes desistiram antes de iniciar o tratamento por motivos pessoais. Portanto, 108 pacientes foram incluídas e iniciaram a estimulação da ovulação - 53 no grupo que recebeu metformina e 55 no grupo placebo.

Os fatores de infertilidade, a idade e o IMC foram semelhantes entre os grupos. Foram incluídas mulheres com menos de 40 anos de idade que não utilizaram tratamento hormonal nem sensibilizadores da insulina, três meses antes do início do ciclo.

A dose de metformina (Glucophage retard®) empregada foi de 1700 mg, dividida em duas tomadas diárias, nas pacientes não obesas e em três doses diárias de 850 mg nas obesas. O medicamento foi iniciado oito semanas antes do início da estimulação ovariana e mantido até o dia da realização do teste de gravidez.

Quanto ao protocolo de estimulação da ovulação, utilizou-se regime longo com agonista do GnRH (Decapeptyl® - triptorelina na dose de 0,1 mg/ dia), FSH-r (Gonal F®) na dose de 150 a 300 UI/ dia e hCG 10000 UI (Pregnyl®), administrado 36 horas antes da captação oocitária através de punção transvaginal, quando foram detectados pela ultra-sonografia, no mínimo, três folículos com diâmetro médio  $\geq 18$  mm e estradiol sérico  $< 5500$  pg/ ml.

Foi realizada ICSI em todos os casos, pois os autores alegaram que a taxa de fertilização nas pacientes com SOP é baixa, quando realizada FIV clássica. Foram transferidos até três embriões no terceiro dia após a captação oocitária, porém não foi informado o tipo de cateter utilizado nem se a transferência embrionária foi realizada com auxílio de ultra-sonografia pélvica. A técnica de eclosão assistida (*assisted hatching*) com *laser* foi empregada em 16 casos selecionados: idade da mulher superior a 35 anos - 10 casos; zona pelúcida do oócito espessada ( $> 17 \mu\text{m}$ ) - três casos, zona pelúcida com anormalidade da forma - um caso; excesso de fragmentação embrionária - um caso ou desenvolvimento embrionário lento - um caso.

O protocolo de suplementação da fase lútea utilizado não foi descrito.

As seguintes variáveis foram avaliadas neste estudo: número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina, dose total de gonadotrofina, dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG, número de folículos ( $> 16 \text{ mm}$ ), número de oócitos coletados, taxa de fertilização, número de embriões transferidos, taxa de gravidez (por paciente), taxa de gravidez clínica (por paciente), taxa de abortamento, relação glicemia/ insulinemia de jejum e incidência de SHO.

**Gonadotropin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (Doldi et al., 2006)**

Estudo clínico, prospectivo e aleatório, comparando uso de metformina (grupo A) com não tratamento (grupo B). Foram selecionadas e incluídas 40 pacientes com SOP que iriam realizar FIV/ICSI.

Não foram informados no trabalho publicado os fatores de infertilidade, a idade média, índice de massa corpórea e duração da infertilidade das pacientes de ambos os grupos. Porém o autor foi contatado por correio eletrônico e esclarecido que os grupos eram semelhantes para estas variáveis.

A dose de metformina prescrita no grupo A foi 1500 mg diárias (Glucofage®), iniciada dois meses antes do tratamento e mantida até a transferência dos embriões.

Já o protocolo de estimulação ovariana adotado utilizou regime curto com antagonista do GnRH - acetato de cetrotrelx (Cetrotide®) na dose de 0,25 mg/ dia, FSH-r (Gonal F®) na dose de 150 UI/ dia a partir do terceiro dia do ciclo menstrual e hCG recombinante (Ovitrelle® 250 mg) 36 horas antes da captação oocitária através de punção transvaginal, quando detectou-se pela ultra-sonografia dois ou três folículos com diâmetro de, no mínimo, 16 mm. Iniciou-se antagonista do GnRH quando o maior folículo atingiu 14 mm de diâmetro médio e mantido até o dia da administração de hCG. Foi realizada FIV ou ICSI, de acordo com o fator de infertilidade e foram transferidos até três embriões no segundo dia após a captação oocitária. Porém não foi informado o tipo de cateter utilizado nem se a transferência embrionária foi realizada com auxílio de ultra-sonografia pélvica.

A fase lútea foi suplementada com progesterona vaginal (Crinone 8®) na dose de 90 mg/ dia, desde o dia da captação oocitária até o dia da realização do teste de gravidez.

As seguintes variáveis foram avaliadas neste estudo: dose total de gonadotrofina, dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG, número de oócitos maduros coletados e incidência de SHO.

#### **The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment** (Tang et al., 2006)

Estudo clínico, prospectivo e aleatório, comparando uso de metformina com placebo. Foram selecionadas e incluídas 101 pacientes com SOP entre 20 e 39 anos de idade que iriam realizar FIV/ICSI: 52 pacientes foram alocadas para o grupo que utilizou metformina e 49 para o grupo placebo. Durante o tratamento, cinco pacientes do grupo que recebeu metformina e duas do grupo placebo foram excluídas antes da aspiração folicular por apresentarem baixa resposta à estimulação da ovulação. Assim, 47 pacientes de cada grupo completaram a aspiração folicular.

Não foram relatados os fatores de infertilidade, porém idade, índice de massa corpórea, duração da infertilidade, paridade e ciclos anteriores de FIV/ ICSI foram semelhantes entre os grupos.

---

Todas as pacientes utilizaram contraceptivo hormonal oral (Microgynon 30®) por duas semanas antes do início do bloqueio hipofisário com agonista do GnRH. A metformina foi manipulada em farmácia especializada na dose de 1700 mg, dividida em duas tomadas diárias, iniciada no dia da administração do agonista do GnRH e mantida até a captação oocitária.

O protocolo de estimulação ovariana adotou regime longo com agonista do GnRH (Synarela® - 200 µg de nafarelina, via inalatória, três vezes ao dia), FSH-r (Puregon®) na dose inicial de 100 UI/ dia e hCG 10000 UI (Profasi®) 36-38 horas antes da captação oocitária.

Nos casos em que não houve desenvolvimento folicular adequado (ausência de folículos com mais que 13 mm de diâmetro no 7º dia de indução da ovulação), a dose de FSH-r foi aumentada de acordo com o IMC: 150 UI para as pacientes com IMC < 30 kg/ m<sup>2</sup> e 200 UI para as mulheres com IMC > 30 kg/ m<sup>2</sup>. Caso ainda persistisse ausência de resposta adequada no 11º dia de estimulação ovariana, a dose seria aumentada em mais 100 UI. O ciclo foi cancelado quando não houve desenvolvimento de pelo menos dois folículos de 17 mm de diâmetro no 14º dia de estímulo ovariano com FSH-r.

Já nos casos de risco para desenvolvimento de SHO (mais do que 30 oócitos coletados) ou sintomas de SHO grave, foi oferecido criopreservação dos pré-embriões para posterior transferência. Não foi realizado *coasting* nos casos de SHO.

Foi indicada FIV ou ICSI, de acordo com o fator de infertilidade e transferidos, guiados por ultra-sonografia pélvica, até dois embriões no segundo dia após a captação oocitária, utilizando cateter Wallace.

Como suplementação da fase lútea, foi prescrita progesterona vaginal (Cyclogest®) na dose de 400 mg/ dia por até 14 dias após a captação oocitária.

As seguintes variáveis foram avaliadas neste estudo: avaliação primária – taxa de fertilização; avaliações secundárias – número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina, dose total de gonadotrofina, número de folículos, número de oócitos coletados, número de embriões transferidos, taxa de implantação, taxa de gravidez (por paciente), taxa de gravidez clínica (por paciente), taxa de nascidos vivos (por paciente), incidência de SHO, incidência de efeitos colaterais, dosagem dos androgênios e teste rápido de tolerância à glicose.

---



### 4.3 Comparação geral entre os estudos

#### 4.3.1 Qualidade metodológica

A tabela 5 compara os estudos analisados quanto à qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Tabela 5 - Comparação entre os estudos incluídos quanto à qualidade metodológica.**

Estudos	Randomização	Ocultação dos dados	Cegamento da amostra	Análise pela IT	Cálculo do PA
Fedorcsak et al., 2003	Sim	A	Não	Sim	Não
Visnova et al., 2003	Não	B	Não	Não	Não
Kjotrod et al., 2004	Não	A	Duplo cego	Não	Sim
Onalan et al., 2005	Sim	B	Duplo cego	Não	Não
Doldi et al., 2006	Não	B	Não	Não	Sim
Tang et al., 2006	Sim	A	Duplo cego	Sim	Sim

IT: Intenção de tratar; PA: Poder da amostra.

#### 4.3.2 Características clínicas dos participantes

Dos seis estudos incluídos, apenas um (Visnova et al., 2003) não atendeu plenamente aos critérios de Rotterdam para definição de SOP (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004).

Quatro estudos (Fedorcsak et al., 2003; Visnova et al., 2003; Doldi et al., 2006; Tang et al., 2006) não reportaram os fatores de infertilidade.

Três estudos atenderam completamente ao protocolo e relataram todas as características clínicas das participantes (idade, índice de massa corpórea, duração da infertilidade e tratamentos prévios) (Kjotrod et al., 2004; Onalan et al., 2005; Tang et al., 2006). Dois estudos reportaram apenas idade e IMC das participantes (Fedorcsak et al., 2003; Visnova et al., 2003). Doldi et al. (2006) não reportaram as características das participantes incluídas no estudo.

Apenas Doldi et al. (2006) não informaram os critérios de exclusão adotados.

### **4.3.3 Intervenções adotadas**

#### **4.3.3.1 Metformina**

Apenas Visnova et al. (2003) administraram a metformina no início da indução da ovulação, enquanto os outros estudos iniciaram o fármaco antes da estimulação ovariana. O início do sensibilizador de insulina variou entre os estudos incluídos: de 16 semanas (mais precoce) até o dia de início do GnRH agonista (mais tardio) e mantido até, no mínimo, o dia do desencadeamento do pico de LH com hCG.

Quanto à dose de metformina prescrita: Visnova et al. (2003) utilizaram 1000 mg/ dia (500 mg, duas vezes ao dia); Tang et al. (2006), 1700 mg/ dia (850 mg, duas vezes ao dia); Fedorcsak et al. (2003) e Doldi et al. (2006) adotaram 1500 mg/ dia (500 mg, três vezes ao dia); Onalan et al. (2005) utilizaram doses diferentes de acordo com o IMC (850 mg, duas vezes ao dia, nas pacientes com  $IMC < 28 \text{ kg/m}^2$  e três vezes ao dia naquelas com  $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ). Por fim, Kjotrod et al., 2004 optaram pela dose mais alta entre os estudos selecionados, 2 g divididos em duas tomadas diárias.

#### **4.3.3.2 Protocolo de indução ovariana**

Cinco dos seis estudos utilizaram protocolos longos com agonista do GnRH para dessensibilização hipofisária associado ao FSH-r. Apenas Doldi et al. (2006) adotaram protocolo de indução com antagonista do GnRH com FSH-r. Visnova et al. (2003), além do FSH-r, também utilizaram FSH-hp.

#### **4.3.3.3 Método de fertilização (FIV, ICSI ou FIV e ICSI)**

O método de fertilização dos oócitos variou entre os estudos: apenas FIV (Doldi et al., 2006), apenas ICSI (Onalan et al., 2005) e FIV ou ICSI de acordo com o

---

fator de infertilidade (Fedorcsak et al., 2003; Kjetrod et al., 2004; Tang et al., 2006). Apenas Visnova et al. (2003) não relataram o método de fertilização que utilizaram.

#### **4.3.3.4 Transferência dos embriões**

Quanto ao número de embriões transferidos: Fedorcsak et al. (2003); Kjetrod et al. (2004); Tang et al. (2006) transferiram, no máximo, dois embriões – Tang et al. (2006) no segundo dia após a coleta oocitária; Fedorcsak et al. (2003) e Kjetrod et al. (2004), no terceiro dia. No máximo três embriões foram transferidos, no segundo dia, por Doldi et al. (2006) e, no terceiro dia, por Onalan et al. (2005). Visnova et al. (2003) não aludiram ao protocolo de transferência de embriões.

Apenas dois estudos realizaram a transferência dos embriões guiada por ultra-sonografia: Doldi et al. (2006) e Tang et al. (2006).

#### **4.3.3.5 Suporte da fase lútea**

O tipo de suplementação da fase lútea também variou entre os estudos: cápsulas de progesterona via vaginal (Progestan® 200 mg, três vezes ao dia) (Kjetrod et al., 2004); progesterona gel via vaginal (Crinone® 90 mg – 8%, 1 medida diariamente) (Doldi et al., 2006); pessários de progesterona via vaginal – Cyclogest® 400 mg diariamente (Tang et al., 2006); progesterona intra muscular – 25 mg diariamente (Fedorcsak et al., 2003). Dois estudos não reportaram o suporte da fase lútea utilizado: Visnova et al. (2003) e Onalan et al. (2005).

#### **4.3.3.6 Eclosão assistida (*assisted hatching*)**

Esse procedimento foi empregado apenas por Onalan et al. (2005) em 16 casos selecionados: idade da mulher superior a 35 anos (10 casos), zona pelúcida do oócito espessada ( $> 17 \mu\text{m}$ ) (três casos), zona pelúcida com anormalidade da forma (um caso), excesso de fragmentação (um caso) ou desenvolvimento embrionário lento (um caso).

---

#### 4.3.4 Comparação entre metformina com placebo ou não tratamento

##### 4.3.4.1 Avaliação primária

**Taxa de nascidos vivos (por paciente) – gráfico 1:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: com ou sem eclosão assistida. Três estudos reportaram-na e, portanto, foram analisados: Kjotrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Tang et al. (2006). O procedimento de eclosão assistida (*assisted hatching*) foi realizado por Onalan et al. (2005) em casos selecionados, já descritos anteriormente. Considerando as duas subcategorias, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que usou metformina (39/ 136 – 28,7%) e o grupo que usou placebo ou não foi tratado (33/ 136 – 24,3%), no que se refere à taxa de nascidos vivos por paciente (RR 0,83; IC 95% 0,39 – 1,76). Apenas um dos estudos demonstrou melhora significativa na taxa de nascidos vivos com a utilização prévia de metformina (Tang et al., 2006).

O estudo realizado por Onalan et al. (2005) não referiu a taxa de nascidos vivos, porém esse dado foi obtido por contato utilizando correio eletrônico.

Na primeira subcategoria (sem eclosão assistida), representada pelos estudos de Kjotrod et al. (2004) e Tang et al. (2006), a taxa de nascidos vivos também não foi estatisticamente diferente entre o grupo que utilizou metformina (35% - 29/ 83) e o grupo placebo ou não tratado (21% - 17/ 81) (RR 0,60; IC 95% 0,25 – 1,42).

Na segunda subcategoria (com eclosão assistida), representada pelo estudo de Onalan et al. (2005), houve aumento não significativo da taxa de nascidos vivos a favor do grupo placebo ou não tratado (29,1% - 16/ 55) comparado ao grupo que usou metformina (18,9% - 10/ 53) (RR 1,54; IC 95% 0,77 – 3,09).

Houve heterogeneidade dos efeitos estimados entre os estudos incluídos, pois o teste de heterogeneidade ( $I^2$ ) foi maior do que 50% ( $I^2 = 69,1\%$ ,  $p = 0,04$ ). A possível causa para justificar a heterogeneidade entre os estudos foi expressa pelo estudo de Onalan et al. (2005), que realizaram o procedimento de eclosão assistida. Houve discordância entre os resultados de Onalan et al. (2005), que mostraram tendência de aumento da taxa de nascidos vivos em favor do grupo placebo ou não tratado, enquanto os outros dois estudos (Kjotrod et al., 2004; Tang et al., 2006), que

não realizaram o procedimento, apresentaram resultados favoráveis ao grupo que utilizou metformina. Não houve diferenças consideráveis entre os estudos com relação à metodologia adotada ou aos parâmetros clínicos (pacientes, intervenção ou protocolo de FIV/ ICSI adotado) que justificassem a heterogeneidade ocorrida, a não ser o procedimento de eclosão assistida (*assisted hatching*).

#### 4.3.4.2 Avaliações secundárias

- **Taxa de gravidez clínica (por paciente) – gráfico 2:** a avaliação desta variável foi dividida em duas subcategorias: com ou sem eclosão assistida. Cinco estudos referiram essa variável e, portanto, foram analisados: Fedorcsak et al. (2003); Visnova et al. (2003); Kjetrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Tang et al. (2006). O procedimento de eclosão assistida (*assisted hatching*) foi realizado por Onalan et al. (2005) em casos selecionados, já descritos anteriormente. Considerando as duas subcategorias, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que usou metformina (71/ 216 – 32,9%) e o grupo que usou placebo ou não foi tratado (56/ 210 – 26,7%), no que se refere à taxa de gravidez clínica por paciente (RR 0,80; IC 95% 0,52 – 1,21). Apenas um dos estudos demonstrou melhora significativa na taxa de gravidez clínica com a utilização prévia de metformina (Tang et al., 2006).

Na primeira subcategoria (sem eclosão assistida), representada pelos estudos de Fedorcsak et al. (2003), Visnova et al. (2003), Kjetrod et al. (2004) e Tang et al. (2006), a taxa de gravidez clínica também não foi estatisticamente diferente entre o grupo que utilizou metformina (33,7% - 55/ 163) e o grupo placebo ou não tratado (21,9% - 34/ 155) (RR 0,68; IC 95% 0,48 – 0,97). Na segunda subcategoria (com eclosão assistida), representada pelo estudo de Onalan et al. (2005), a taxa de gravidez clínica foi de 40% (22/ 55) no grupo placebo ou não tratado e 30,2% (16/ 53) no grupo que tomou metformina (RR 1,33; IC 95% 0,79 – 2,23).

Não houve heterogeneidade dos efeitos estimados entre os estudos incluídos, pois o teste de heterogeneidade ( $I^2$ ) foi menor do que 50% ( $I^2 = 44,4\%$ ,  $p = 0,13$ ).

- **Taxa de gravidez (por paciente) – gráfico 3:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: com ou sem eclosão assistida. Quatro

estudos reportaram-na e, portanto, foram analisados: Fedorcsak et al. (2003); Kjøtrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Tang et al. (2006). O procedimento de eclosão assistida (*assisted hatching*) foi realizado por Onalan et al. (2005) em casos selecionados, já descritos anteriormente. Considerando as duas subcategorias, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que usou metformina (66/ 145 – 45,5%) e o grupo que usou placebo ou não foi tratado (59/ 144 – 41%), no que se refere à taxa de gravidez por paciente (RR 0,89; IC 95% 0,66 – 1,20). Apenas um dos estudos mostrou melhora significativa desta taxa com a utilização prévia de metformina (Tang et al., 2006).

Houve aumento não significativo em favor do grupo placebo ou não tratado no estudo de Onalan et al. (2005). Nessa subcategoria, a taxa de gravidez foi 45,4% (25/ 55) no grupo que usou placebo ou não foi tratado contra 35,8% (19/ 53) no grupo que usou metformina (RR 1.27; IC 95% 0.80 – 2.01). Na outra subcategoria (Fedorcsak et al., 2003; Kjøtrod et al., 2004 e Tang et al., 2006), a taxa de gravidez também não foi estatisticamente diferente entre o grupo que utilizou metformina (51,1% - 47/ 92) e o grupo placebo ou não tratado (38,2% - 34/ 89) (RR 0,75; IC 95% 0,54 – 1,04).

- **Taxa de fertilização:** três estudos reportaram essa variável (Kjøtrod et al., 2004; Onalan et al., 2005; Tang et al. 2006), porém a taxa de fertilização mencionada nos estudos não é igual à definida no protocolo. Foram incluídas as médias dos oócitos fertilizados para cada paciente, portanto não foram analisadas neste estudo.

- **Número de oócitos coletados – gráfico 4:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: protocolo longo com agonista do GnRH e protocolo curto com antagonista do GnRH. Seis estudos referiram essa variável e, portanto, foram analisados: Fedorcsak et al. (2003); Visnova et al. (2003); Kjøtrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Doldi et al. (2006); Tang et al. (2006). Apenas Doldi et al. (2006) utilizaram protocolo curto com GnRH antagonista. O número médio de oócitos coletados, incluindo todos os estudos (ambas as subcategorias), não foi significativamente diferente entre as 227 pacientes do grupo placebo ou não tratadas, comparadas às 230 pacientes tratadas com metformina (WMD -0,13; IC 95% -1,43 – 1,17). Não houve diferenças entre os resultados das duas subcategorias e nenhum dos

estudos, isoladamente, mostrou diferença significativa no número de oócitos coletados entre os dois grupos.

**- Dose total de gonadotrofinas (FSH-r, FSH-hp ou HMG-hp) – gráfico 5:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: protocolo longo com agonista do GnRH e protocolo curto com antagonista do GnRH. Seis estudos reportaram-na e, portanto, foram analisados: Fedorcsak et al. (2003); Visnova et al. (2003); Kjotrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Doldi et al. (2006); Tang et al. (2006). Apenas Doldi et al. (2006) utilizaram protocolo curto com GnRH antagonista. A dose média de gonadotrofina utilizada, incluindo todos os estudos (ambas as subcategorias), não foi significativamente diferente entre as 230 pacientes do grupo placebo ou não tratadas comparadas às 235 pacientes tratadas com metformina (WMD 193,20; IC 95% -33,49 – 419,88). Não houve diferenças entre os resultados das duas subcategorias.

Houve heterogeneidade dos efeitos estimados entre os estudos incluídos, pois o teste de heterogeneidade ( $I^2$ ) foi maior do que 50% ( $I^2 = 59,9\%$ ,  $p = 0,03$ ). A razão possível que justifica a heterogeneidade entre os estudos foi devida aos resultados dos estudos de Fedorcsak et al. (2003) e Tang et al. (2006), mas não foi identificado nenhum motivo aparente que pudesse explicar a razão dos resultados destes dois estudos (favorecer o grupo placebo) serem diferentes dos outros (favorecer o grupo metformina).

**- Número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina – gráfico 6:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: protocolo longo com agonista do GnRH e protocolo curto com antagonista do GnRH. Seis estudos reportaram-na e, portanto, foram analisados: Fedorcsak et al. (2003); Visnova et al. (2003); Kjotrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Doldi et al. (2006); Tang et al. (2006). Apenas Doldi et al. (2006) utilizaram protocolo curto com GnRH antagonista. A média de dias de indução com gonadotrofina utilizada, incluindo todos os estudos (ambas as subcategorias), não foi significativamente diferente entre as 230 pacientes do grupo placebo ou não tratadas comparadas às 235 pacientes tratadas com metformina (WMD 0,03; IC 95% -0,32 – 0,37). Nenhum dos estudos demonstrou diferenças significativas no número de dias de estimulação ovariana entre os grupos.

- **Taxa de cancelamento dos ciclos (por paciente) – gráfico 7:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: protocolo longo com agonista do GnRH e protocolo curto com antagonista do GnRH. Quatro estudos reportaram-na e, portanto, foram analisados: Visnova et al. (2003); Kjetrod et al. (2004); Doldi et al. (2006); Tang et al. (2006). Apenas Doldi et al. (2006) utilizaram protocolo curto com GnRH antagonista.

Considerando as duas subcategorias, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que usou metformina (9/ 175 – 5,1%) e o grupo que usou placebo ou não foi tratado (12/ 170 – 7,1%), no que se refere à taxa de cancelamento dos ciclos por paciente (RR 0,72; IC 95% 0,27 – 1,89). Os quatro estudos analisados revelaram que não houve diferenças significativas nas taxas de cancelamento dos ciclos entre os dois grupos.

- **Taxa de abortamento (por gravidez) – gráfico 8:** quatro estudos relataram essa variável e, portanto, foram analisados: Fedorcsak et al. (2003); Kjetrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Tang et al. (2006). A taxa de abortamento não foi significativamente diferente no grupo tratado com metformina (16/ 63 – 25,4%) comparado ao grupo placebo ou não tratado (18/ 58 – 31%) (RR 0,66; IC 95% 0,39 – 1,12). Apenas um dos quatro estudos analisados demonstrou uma redução significativa na taxa de abortamento com o uso da metformina (Tang et al., 2006).

- **Incidência de SHO (por paciente) – gráfico 9:** a avaliação dessa variável foi dividida em duas subcategorias: protocolo longo com agonista do GnRH e protocolo curto com antagonista do GnRH. Cinco estudos mencionaram essa variável e, portanto, foram analisados: Visnova et al. (2003); Kjetrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Doldi et al. (2006); Tang et al. (2006). Apenas Doldi et al. (2006) utilizaram protocolo curto com GnRH antagonista. A incidência da SHO foi estatisticamente menor no grupo tratado com metformina (13/ 227 – 5,7%) comparado ao grupo placebo ou não tratado (47/ 222 – 21,2%) (RR 0,27; IC 95% 0,15 – 0,49). Todos os cinco estudos analisados demonstraram redução na incidência de SHO; além disso, dois destes estudos (Visnova et al., 2003; Tang et al., 2006), revelaram uma redução estatisticamente significativa na incidência desta complicação com o uso da metformina.



- **Incidência de efeitos colaterais – gráfico 10:** três estudos referiram essa variável e, portanto, foram analisados: Kjotrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Tang et al. (2006).

A incidência de efeitos colaterais foi estatisticamente maior no grupo tratado com metformina (46/ 139 – 33,1%) comparado ao grupo que usou placebo ou não foi tratado (13/ 138 – 9,4%) (RR 0,34; IC 95% 0,13 – 0,90). Dois dos três estudos analisados demonstraram aumento estatisticamente significativo na incidência de efeitos colaterais (Kjotrod et al., 2004; Tang et al., 2006).

Houve heterogeneidade dos efeitos estimados entre os estudos incluídos, pois o teste de heterogeneidade ( $I^2$ ) foi maior do que 50% ( $I^2 = 60,1\%$ ,  $p = 0,08$ ). O resultado reportado por Onalan et al. (2005) foi consideravelmente diferente dos resultados obtidos nos outros estudos analisados, porém não houve diferenças consideráveis entre os estudos com relação à metodologia adotada ou aos parâmetros clínicos (pacientes, intervenção ou protocolo de FIV/ ICSI adotado) que justificassem a heterogeneidade ocorrida. A dose e a duração do uso de metformina foram similares nos três estudos analisados.

Apenas Kjotrod et al. (2004) mencionaram o tipo de efeito colateral reclamado pelas pacientes (distúrbios gastro-intestinais menores, como náusea, diarreia e vômito).

- **Dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG – gráfico 11:** a avaliação desta variável foi dividida em duas subcategorias: protocolo longo com agonista do GnRH e protocolo curto com antagonista do GnRH. Quatro estudos reportaram-na e, portanto, foram analisados: Visnova et al. (2003); Kjotrod et al. (2004); Onalan et al. (2005); Doldi et al. (2006). Apenas Doldi et al. (2006) utilizaram protocolo curto com GnRH antagonista. A concentração média de estradiol sérico no dia de hCG, incluindo todos os estudos (ambas as subcategorias), não foi significativamente diferente entre as 171 pacientes do grupo placebo ou não tratadas comparadas às 175 pacientes tratadas com metformina (SMD 0,60; IC 95% -0,04 – 1,24). No protocolo longo com agonista do GnRH, a concentração média de estradiol sérico no dia de hCG não foi significativamente diferente entre as 151 pacientes do grupo placebo ou não tratadas comparadas às 155 pacientes tratadas com metformina (SMD 0,42; IC 95% -0,31 – 1,15). Porém no protocolo curto com antagonista do GnRH

houve aumento estatisticamente significativo na concentração média de estradiol sérico no grupo placebo (20 pacientes) comparado ao grupo que usou metformina (20 pacientes) (SMD 1,24; IC 95% 0,56 – 1,93).

Houve heterogeneidade dos efeitos estimados entre os estudos incluídos, pois o teste de heterogeneidade ( $I^2$ ) foi maior do que 50% ( $I^2 = 87,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Tang et al. (2006) encontraram concentração de estradiol sérica, utilizando análise por meio de regressão linear múltipla. Após ajuste para a dose total de FSH e para o número de folículos, a utilização da metformina reduziu a concentração de estradiol no dia da administração de hCG (não foi possível analisar os resultados por meio de metanálise com o programa RevMan).

**- Dosagem dos androgênios (testosterona total, SHBG e/ou índice de androgênios livres):** Onalan et al. (2005) e Tang et al. (2006) relataram as dosagens dos androgênios no dia da administração do hCG, porém não foi possível analisar os resultados por meio de metanálise porque os resultados foram expressos como mediana/ intervalo no estudo de Onalan et al. (2005) e como média geométrica no estudo de Tang et al. (2006).

No estudo de Onalan et al. (2005), a mediana da concentração sérica da testosterona total não foi significativamente diferente entre o grupo placebo (3,1; variação de 2,4 a 3,9) e o grupo que usou metformina (3,1; variação de 2,5 a 3,9),  $P = 0,646$  ( $P < 0,05$ , considerado significativo). Já no estudo de Tang et al. (2006), embora não tenham ocorrido mudanças significativas na concentração da testosterona no grupo tratado com metformina (média geométrica da concentração de testosterona inicial: 2,03 nmol/ l; média geométrica da concentração de testosterona no dia de hCG: 1,97 nmol/ l,  $P = 0,892$ ), houve aumento significativo na concentração de testosterona do grupo placebo (média geométrica da concentração de testosterona inicial: 2,06 nmol/ l; média geométrica da concentração de testosterona no dia de hCG: 2,52 nmol/ l,  $P = 0,040$ ). Tanto a concentração de testosterona (média geométrica: 1,96 contra 2,52,  $P = 0,029$ ) quanto o índice de androgênios livres (média geométrica: 2,43 contra 3,34,  $P = 0,004$ ) foram menores no grupo que usou metformina no dia do hCG.

**- Teste rápido de tolerância à glicose ou dosagem de glicose sanguínea (glicemia) de jejum:** Onalan et al. (2005) e Tang et al. (2006) reportaram teste rápido de tolerância à glicose e glicemia de jejum no dia de hCG, mas não foi

possível analisar os resultados por meio de metanálise, pois estes foram relatados como mediana/ intervalo por Onalan et al. (2005) e como média geométrica por Tang et al. (2006).

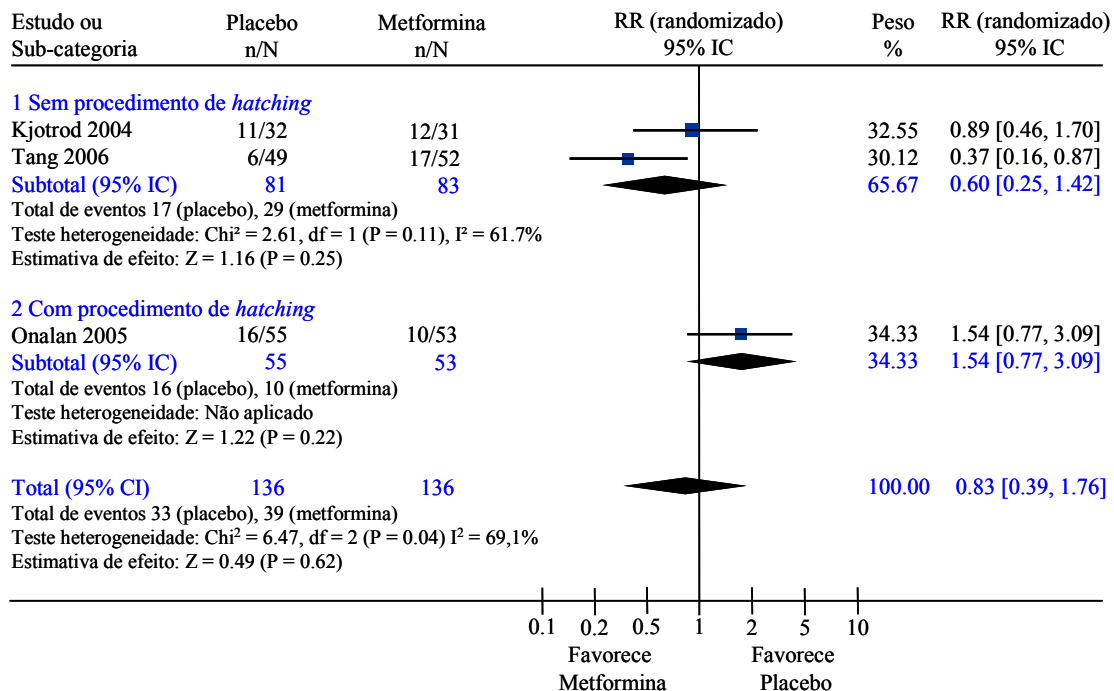
---

## Gráfico 1 – Taxa de nascidos vivos (por paciente)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 1 Taxa de nascidos vivos (por paciente)

**Legenda:**

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

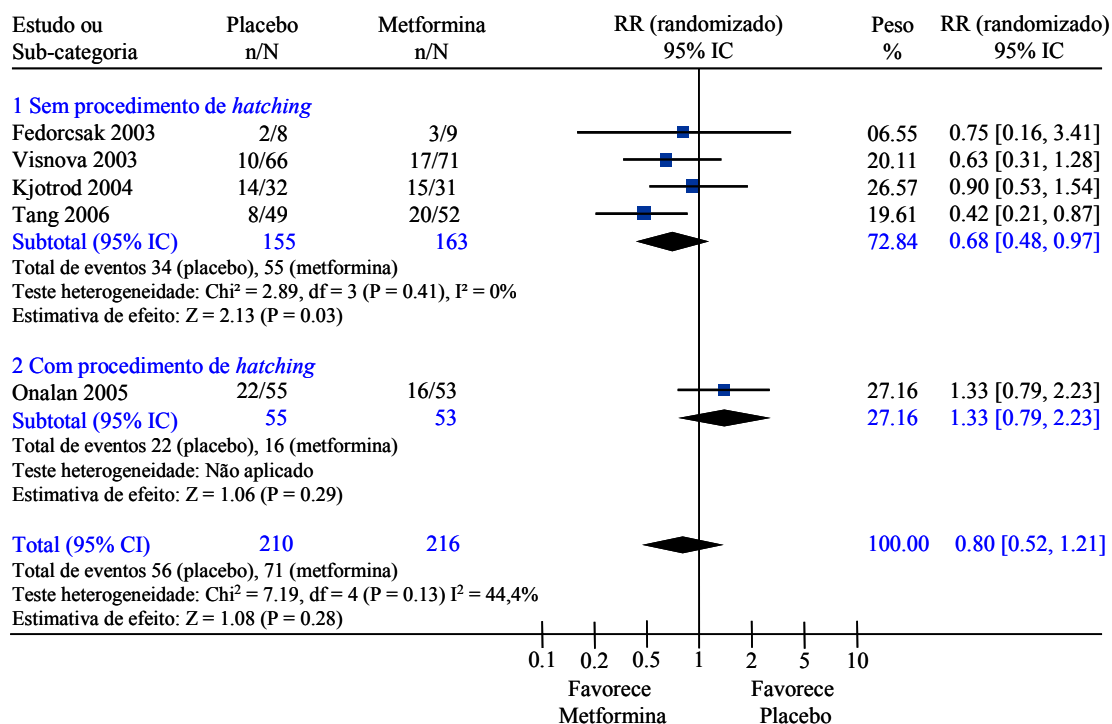
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

## Gráfico 2 – Taxa de gravidez clínica (por paciente)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 2 Taxa de gravidez clínica (por paciente)



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

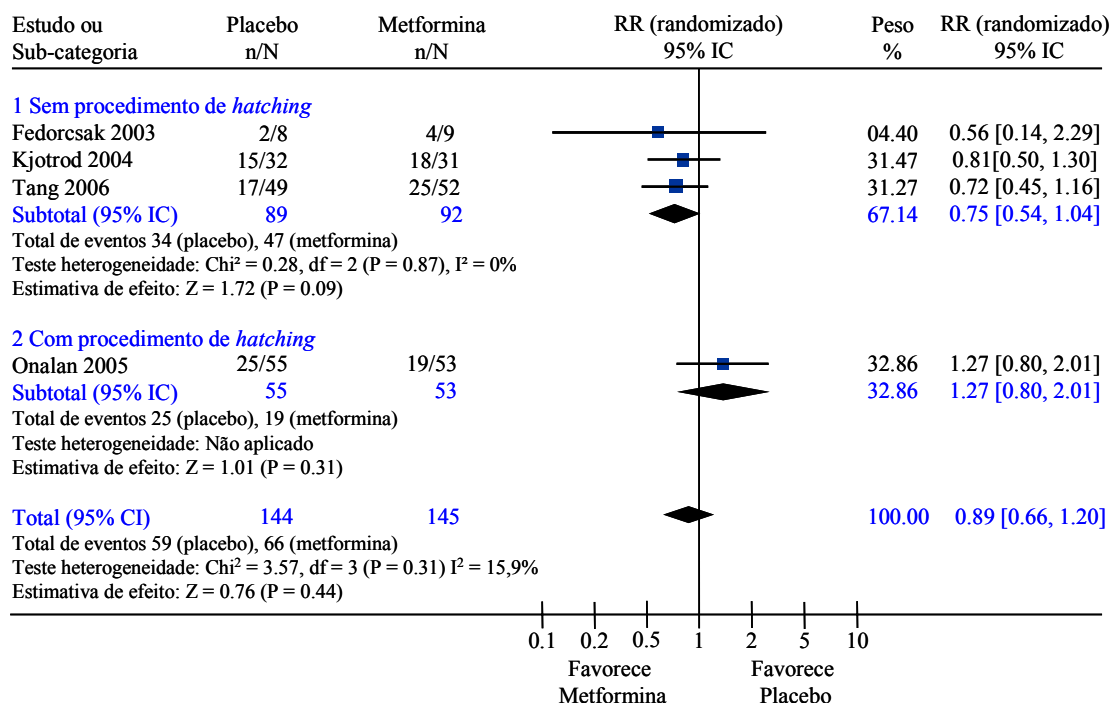
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

### Gráfico 3 – Taxa de gravidez (por paciente)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 3 Taxa de gravidez (por paciente)



**Legenda:**

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

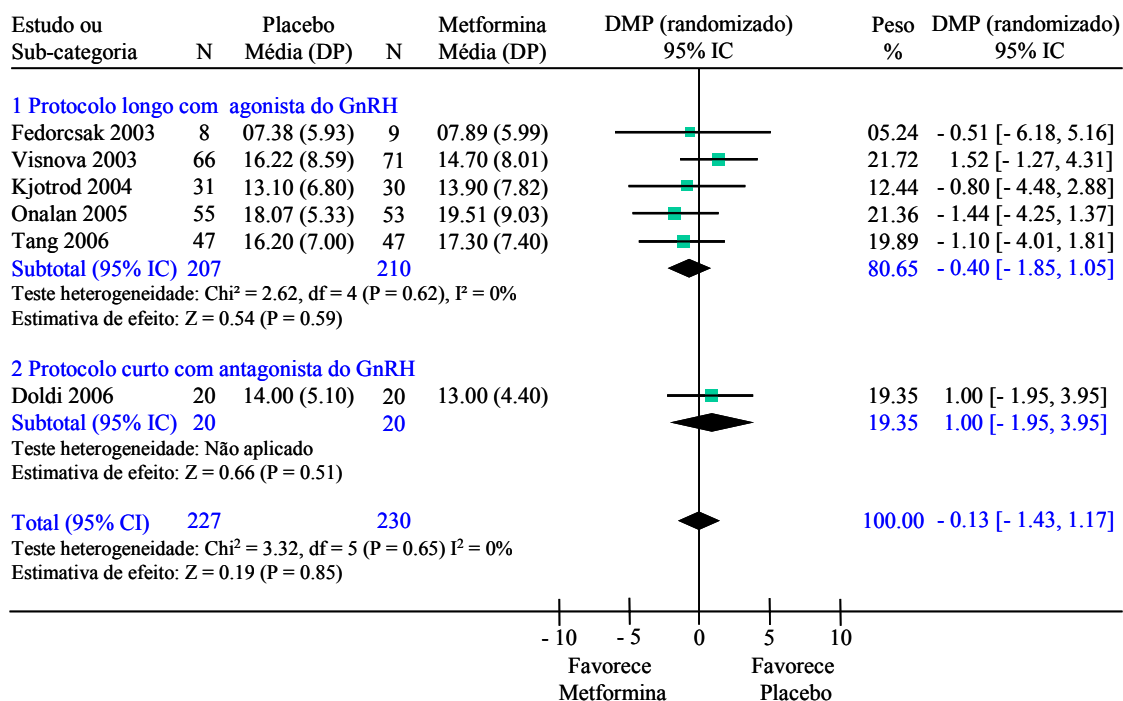
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

## Gráfico 4 – Número de oócitos coletados

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 4 Número de oócitos coletados

**Legenda:**

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

GnRH = Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina

N = Total de participantes do grupo

DP = Desvio padrão

DMP = Diferença de média ponderada

IC = Intervalo de confiança

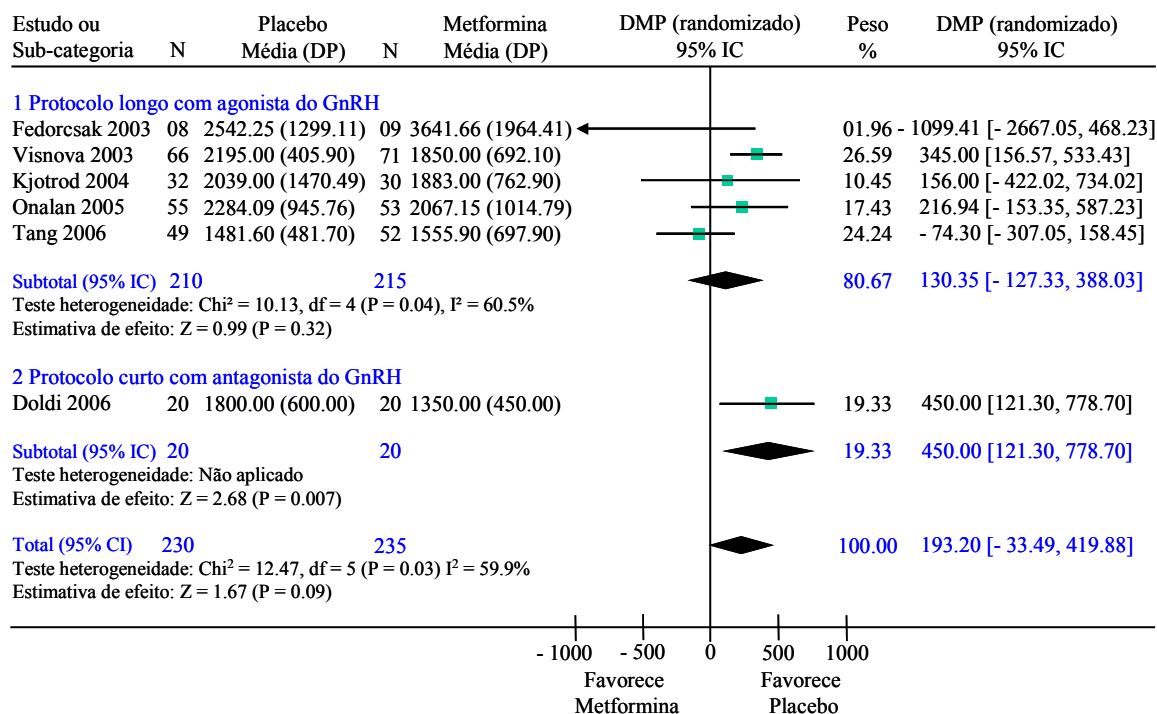
N = Número total de participantes

### Gráfico 5 – Dose total de gonadotrofinas (FSH-r, FSH-hp ou HMG-hp)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 01 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 5 Dose total de gonadotrofinas (FSH-r, FSH-hp, HMG-hp)



**Legenda:**

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

GnRH = Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina

FSH - r = Hormônio foliculo estimulante recombinante

FSH - hp = Foliculo estimulante altamente purificado

HMG - hp = Gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada

N = Número total de participantes

DP = Desvio padrão

DMP = Diferença de média ponderada

IC = Intervalo de confiança

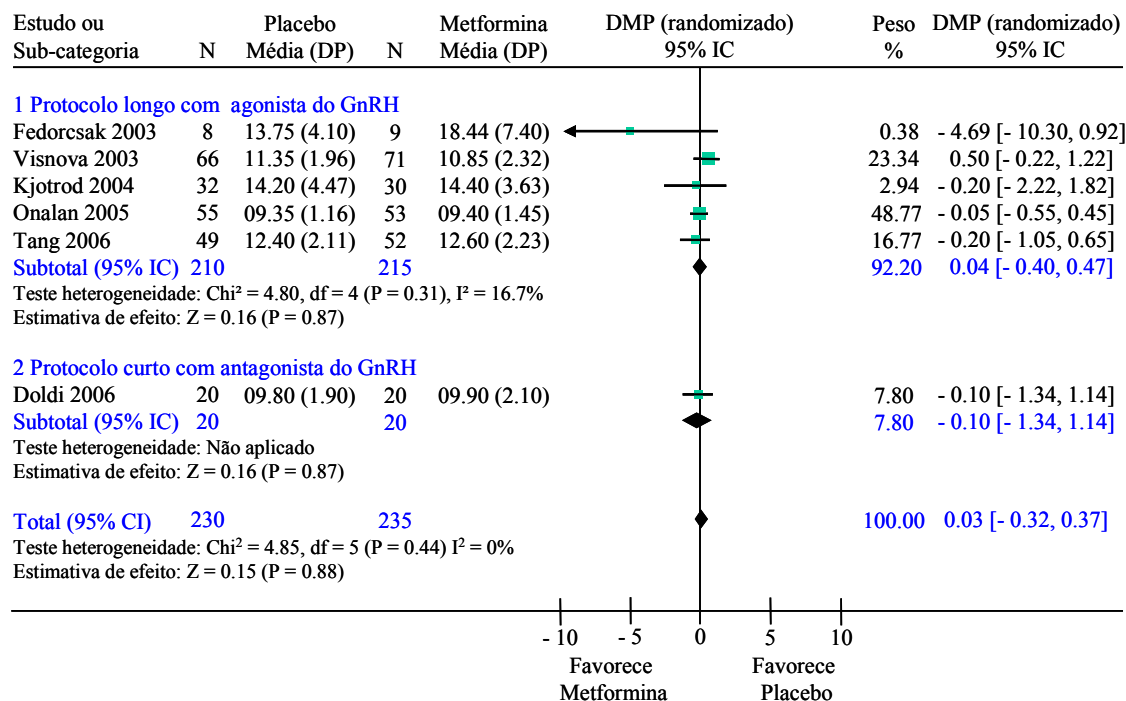


## Gráfico 6 – Número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 6 Número de dias de estimulação da ovulação com gonadotrofina



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in Vitro* / Injeção intra citoplasmática de espermatozóide

GnRH = Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina

N = Total de participantes do grupo

DP = Desvio padrão

DMP = Diferença de média ponderada

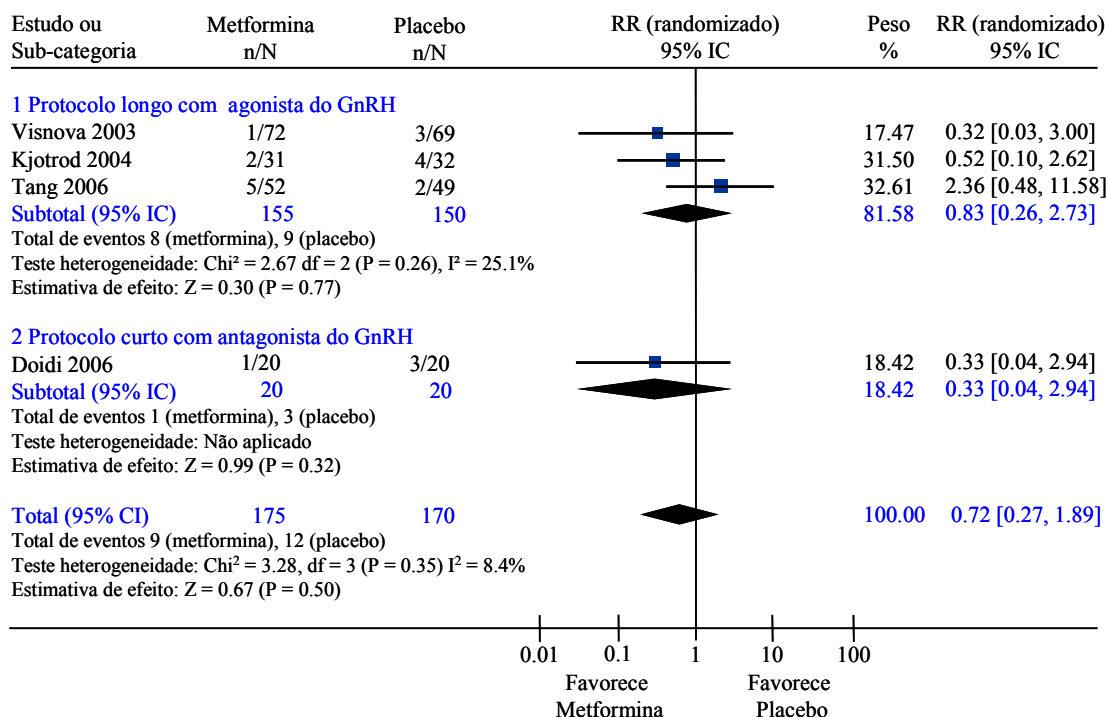
IC = Intervalo de confiança

## Gráfico 7 – Taxa de cancelamento dos ciclos (por paciente)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 7 Taxa de cancelamento dos ciclos (por paciente)



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

GnRH = Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

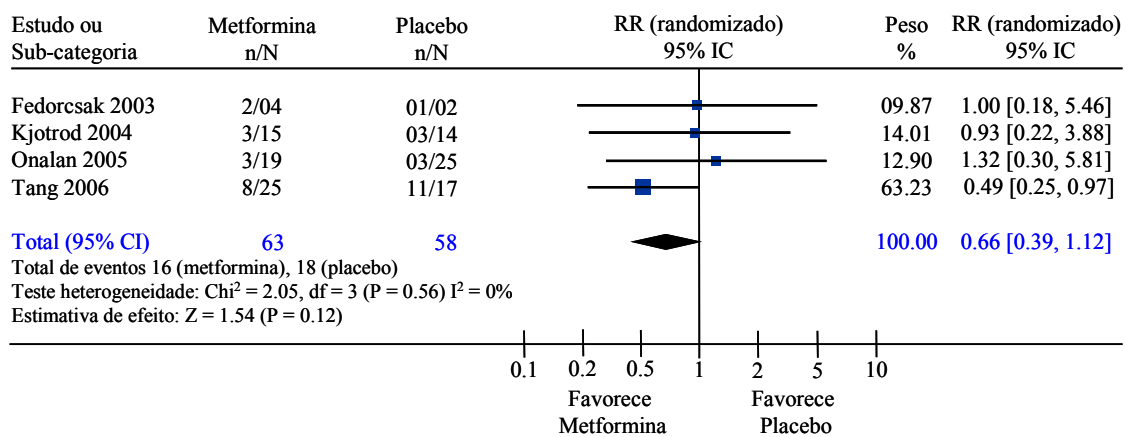
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

## Gráfico 8 – Taxa de abortamento (por gravidez)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 8 Taxa de abortamento (por gravidez)



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

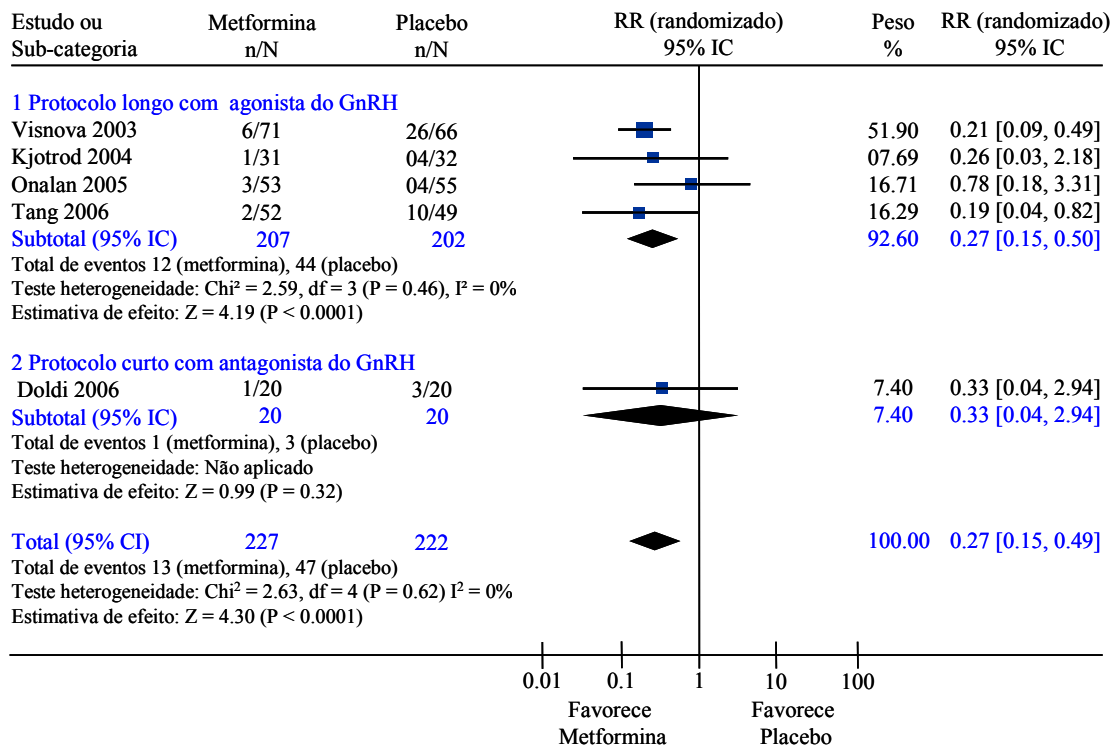
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

## Gráfico 9 – Incidência de SHO (por paciente)

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 9 Incidência de SHO (por paciente)



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

SHO = Síndrome de hiperestímulo ovariano

GnRH – Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

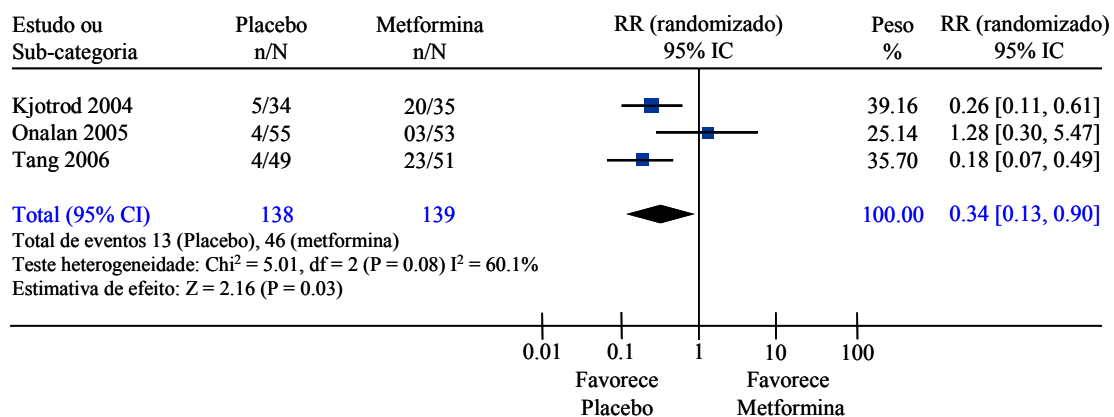
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

## Gráfico 10 – Incidência de efeitos colaterais

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 10 Incidência de efeitos colaterais



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

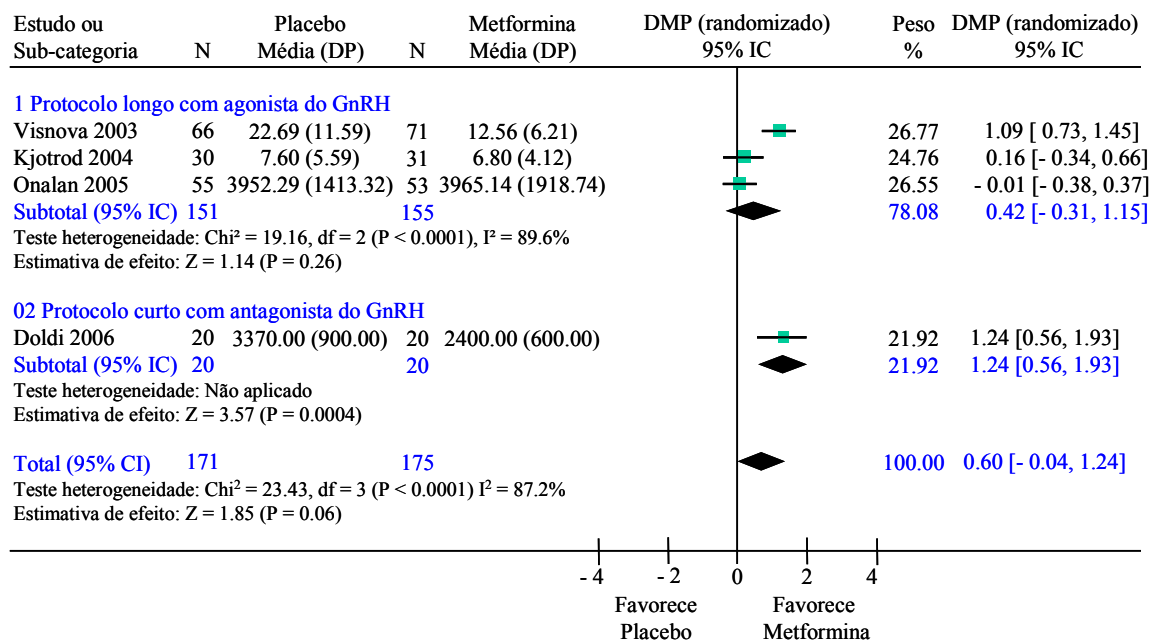
n/N = Número de participantes que manifestaram o evento / Número total de participantes

## Gráfico 11 – Dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG

**Revisão:** Utilização da metformina pelas pacientes com Síndrome dos ovários policísticos previamente aos ciclos de FIV/CSI

**Comparação:** 1 Metformina x Placebo / sem tratamento

**Desfecho:** 11 Dosagem de estradiol sérico no dia da administração de hCG



### Legenda:

FIV/ICSI = Fertilização *in vitro* / Injeção intracitoplasmática de espermatozóide

hCG = Gonadotrofina coriônica humana

GnRH = Agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina

N = Número total de participantes

DP = Desvio padrão

DMP = Diferença de média ponderada

IC = Intervalo de confiança

## **5 CONCLUSÃO**

---

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que a utilização da metformina não melhorou significativamente as taxas de nascidos vivos, gravidez ou fertilização. Além disso, a administração deste fármaco antes e durante os ciclos de FIV/ ICSI não teve efeito sobre o número de oócitos coletados, na dose total de FSH administrada ou na duração dos ciclos de indução da ovulação. Contudo, o risco de desenvolver Síndrome de hiperestímulo ovariano nas pacientes com SOP que se submeteram aos ciclos de FIV/ ICSI foi reduzido com a utilização da metformina; outrossim houve tendência a diminuir a concentração sérica de estradiol. Portanto o uso da metformina parece auxiliar prevenção da ocorrência dessa complicação na população de pacientes ora em estudo, antes e durante os ciclos de FIV/ ICSI.

---



## **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003; 9:275-89.

Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, Svoboda ME, Van Wyk JJ. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6:400-20.

Adashi EY. Intraovarian regulation: the proposed role of insulin-like growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687:10-2.

Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270:205-10.

Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268:240-8.

Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76:517-24.

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10:2107-11.

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9:505-14.

Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:685-706.

Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. Polycystic Ovary Syndrome: a guide to clinical management. 3<sup>rd</sup> ed. London: Informa Healthcare; 2007.

Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:904-10.

---

- Barbieri RL. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1412-8.
- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59:323-31.
- Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Sonographic incidence of polycystic ovaries in a gynecological population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:182-5.
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37(2):127-34.
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126:376-80.
- Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79:1-13.
- Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997; 350:1131-5.
- De Leo V, La Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1598-600.
- Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, Ferrari A. Gonadotropin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:235-8.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
- Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49:721-49.
-

Egbase PE, Al Sharhan M, Buzaber M, Grudzinskas JG. Prospective randomised study of Metformin in IVF and embryo transfer treatment cycles in obese patients with polycystic ovarian syndrome. *Human Reprod* 2001; 16:202.

Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31:140-9.

Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:894-902.

ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:193-207.

Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:54-9.

Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Abyholm T, Tanbo T. The effect of metformin 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; 17:207-14.

Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-61.

Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001; 7:405-10.

Gadir AA, Khatim MS, Mowafi RS, Alnaser HM, Muharib NS, Shaw RW. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. I. Correlations with basal hormonal profiles. *Hum Reprod* 1992; 7:453-7.

Geusa S, Stanziano A, Causio F, Pansini N, and Sarcina E. The efficacy of insulin-sensitizing agent (metformin) in PCOS and insulin resistance patients undergoing IVF treatment. *Human Reprod* 2002; 17 (Abstract book 1):115.

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005 (updated 2005 may).

---

Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Sta Med* 2002; 21:1539-58.

Kahraman S, Vanlioglu F, Yakin K, Cengiz S, Karlikaya G. A comparative trial of metformin and oral contraceptive pretreatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI for severe male factor infertility. *Fertil Steril* 2001; 76:S67.

Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmalec E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:473-9.

Kjærtrød SB, Døving VV, Sunde A, and Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in polycystic ovary syndrome women: a prospective, randomized, double-blind study. *Human Reprod* 2003; 18:42-3.

Kjærtrød SB, von Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004; 19:1315-22.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-82.

Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:101-6.

LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995; 16:143-63.

Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1357-63.

---

MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8:233-7.

Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:569-78.

Nardo LG, Rai R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15:373-80.

Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83-9.

Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:209-15.

O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:231-6.

Onalan G, Pabuccu R, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Cincik M. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2005; 84:798-801.

Oxman AD. Meta-statistics: help or hindrance? *ACP J Club* 1993; 118:A13-5.

Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703:125-33.

Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flaminia R, Melchionda N, Fabbri R, Bárbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal body fat distribution in premenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:839-46.

---

Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, Kissebah AH. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:715-20.

Peserico A, Angeloni G, Bertoli P, Marini A, Piva G, Panciera A, Suma V. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:502-3.

Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1996.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.

Rajkowha M, Glass MR, Rutherford AJ, Michelmores K, Balen AH. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:11-8.

Rodin DA, Bano G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:91-9.

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; 81:19-25.

Sackett DL, Cook RJ. Understanding clinical trials. *BMJ* 1994; 309:755-6.

Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Eng J Med* 1987; 316:450-5.

Stadtmauer LA, Riehl RM, Toma SK, Huang S, Barker S, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovarian syndrome undergoing IVF increases the number of mature oocytes, the fertilization rate and the number of embryos with changes in the levels of insulin-like growth factor. *Fertil Steril* 1999; 72:S12.

Stadtmauer LA, Riehl R, Toma S, and Talbert L. Use of metformin in patients with PCOS undergoing IVF-ET improves outcomes. *Human Reprod* 2000; Abstract Book 2 41.

---

Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin 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; 75:505-9.

Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Impact of metformin therapy on ovarian stimulation and outcome in 'coasted' patients with polycystic ovary syndrome undergoing in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:112-6.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.

Tang T, Glanville J, Orsi N, H Barth L, H Balen A. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 24:1-10.

Tayob Y, Robinson G, Adams J, Nye M, Whitelaw N, ShawRW et al. Ultrasound appearance of the ovaries during the pill-free interval. *Br J Fam Plann* 1990; 16:94-6.

Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988; 259:1685-9.

Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:1-17.

Visnova H, Ventruba P, Crha I, and Zakova J. The impact of insulin receptor sensitization on prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod* 2002; 17 (Abstract Book 1):180.

Visnova H, Ventruba P, Crha I, Zakova J. Význam senzitivizace inzulinových receptoru pro prevenci ovariálního hyperstimulačního syndromu (Importance of sensitization of insulin receptors in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome). *Ceská gynekologie* 2003; 68:155-62.

WHOSIS – World Health Organization Statistical Information System, 2007. Available from:<http://www.who.int/whosis/indicators/2007MortChild/en/>

Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:343-50.

---



Yarali H, Zeyneloglu HB. Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:528-37.

**ABSTRACT**

---

**Background:** the use of insulin-sensitizing agents, such as metformin, in women with PCOS undergoing ovulation induction or IVF cycles has been widely studied. There is physiologic rationale for believing that suppression of insulin levels with metformin might reduce hyperinsulinaemia and hyperandrogenism on ovarian response. As a consequence it improves both pregnancy, and live birth rates. **Objectives:** the objective of this study is to determine the effectiveness of metformin co-treatment during IVF or ICSI in achieving pregnancy or live birth in women with PCOS. **Methods:** search strategy – it was searched the Menstrual Disorders and Subfertility Group's trials register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, meta Register of Controlled Trials and reference lists of articles. selection criteria – Types of studies: randomized controlled trials (RCTs) comparing metformin treatment with placebo or no treatment in PCOS women who underwent IVF/ICSI treatment. Types of participants: women of reproductive age with anovulation due to PCOS (ESHRE/ASRM 2003) with or without co-existing infertility factors. Types of interventions: metformin versus no treatment or placebo before and during IVF/ICSI treatment. Types of outcome measures: live birth rate, pregnancy and clinical pregnancy rates, fertilization rate, number of oocytes retrieved, total dose of FSH, number of days of gonadotrophin treatment, cycle cancellation rate, miscarriage rate, incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), incidence of patient reported side effects, serum estradiol level on day of hCG trigger, serum androgen level and fasting insulin and glucose levels. Data collection & analysis: two reviewers extracted the data independently according to the protocol. Method of the randomization, characteristics of the studied groups and allocation concealment were evaluated. **Results:** six studies were included and a total of 483 PCOS women were analysed. The meta-analysis demonstrates that there is difference between comparison groups, favouring metformin, but not statistically significant in the following outcomes: live birth rate - metformin group (39/136 - 28.7%) and placebo/no treatment group (33/136 - 24.3%) (RR 0.83; 95% CI 0.39 to 1.76) and clinical pregnancy rate - metformin group (71/216 - 32.9%) compared to the placebo/no treatment group (56/210 - 26.7%) (RR 0.80; 95% CI 0.52 to 1.21). However, the meta-analysis of the six RCTs shows that metformin significantly reduces the risk of OHSS at IVF/ICSI cycles (5.7% versus 21.2%, RR 0.27; 95% CI 0.15 to 0.49). **Conclusions:** this review has found no evidence that metformin treatment before or during ART (assisted reproductive techniques) cycles improves live birth or pregnancy rates. The risk of OHSS in PCOS

---

patients undergoing IVF/ICSI cycles was reduced with metformin. Further large RCTs are necessary to definitively answer if the use of metformin in PCOS women undergoing ART improves live birth and pregnancy rates.

---