

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CAMPUS DE CUITÉ
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

DO *DIABETES MELLITUS* À SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SOBRE A METFORMINA

CUITÉ
2012

LUIZ PAULO DA PENHA FERINO

DO *DIABETES MELLITUS* À SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SOBRE A METFORMINA

Monografia apresentada ao CURSO DE
BACHARELADO EM FARMÁCIA da
Universidade Federal de Campina Grande,
Centro de Educação e Saúde, campus Cuité,
para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

CUITÉ

2012

F356d Ferino, Luiz Paulo da Penha.

Do *Diabetes Mellitus* à síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sobre a metformina. / Luiz Paulo da Penha Ferino – Cuité: CES, 2012.

76 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2012.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Metformina. 2. Antidiabéticos. 3. Revisão. Título.

CDU 615

LUIZ PAULO DA PENHA FERINO

DO *DIABETES MELLITUS* À SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SOBRE A METFORMINA

Monografia apresentada ao CURSO DE
BACHARELADO EM FARMÁCIA da
Universidade Federal de Campina Grande,
Centro de Educação e Saúde, campus Cuité,
para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 25/10/2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Orientador – UFCG

Prof.^a. Dr.^a. Flávia Negromonte Souto Maior
Examinadora – UFCG

Prof.^a. Msc. Ana Paula de Mendonça
Examinadora – UFCG

Aos meus pais, **João Hamilton Ferino da Silva** e **Joana D´arc da Penha Ferino**,
pelos ombros onde me sustento e me sustentarei ao longo da vida,
aos meus irmãos **João Hamilton Ferino da Silva Filho**, **Alexia da Penha Ferino** e
Maria Luiza da Penha Ferino, pela paciência, discussões e companheirismo
incontestável, à minha avó **Luiza Gonçalves de Oliveira**, pelo amor, pela
vivacidade e pelo exemplo, dedico.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, incessantes agradecimentos por todas as bênçãos derramadas em minha vida, por todas as portas abertas, por todas as lições aprendidas, pelo ensejo de te me feito crescer verdadeiramente, de ter conhecido pessoas maravilhosas e por ter me dado a chance de realizar um sonho.

Ao Prof. Dr. **Fernando de Sousa Oliveira**, pela vontade e responsabilidade da minha orientação, onde do nada fizemos tudo acontecer, acreditando desde o início, embora tardio, no meu potencial.

Ao Prof. Dra. **Karina Perrelli Randau**, que mesmo distante fisicamente, deixou ensinamentos inesquecíveis, discursos inenarráveis, conversas energizantes e acima de tudo, amor pela profissão, onde me espelho constantemente em seu profissionalismo.

A todos os professores do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, em especial aos professores **Júlia Beatriz Pereira de Sousa, Toshiyuki Nagashima Júnior, Rand Randall Martins, Silvokleio Costa Silva** pela oportunidade de ter conhecido esses baluartes da educação que puderam transmitir além de aulas, os conceitos de como ser profissional e cidadão durante o resto de nossas vidas.

A todos os amigos da turma de Farmácia 2007.2 da UFCG, em especial, **Alaine Maria dos Santos Silva, Monique Gomes Dantas, Túlio Mycael Maia Salgado, Priscilla Xavier Bezerra, Karla Dalliane Batista Leal e Hugo Sucupira Batista** pelo sentido de AMIZADE que eu encontrei na universidade, pelo companheirismo, pelos inúmeros momentos de descontração e pelo incentivo de cada um para continuar a minha jornada.

A todos os **funcionários** dos diversos setores do Centro de Educação e Saúde que diretamente ou indiretamente executaram ações para que fosse facilitada, ou não, minha vida dentro das paredes da universidade.

A todos os amigos do que pude fazer na cidade de Cuité, sendo cuiteense ou não, àqueles que fizeram dos meus dias mais felizes, que contribuíram de forma significativa com o meu crescimento como pessoa e profissional, em especial, **Maria Luiza Marilac da Silva, Áurea Marcela Sousa, Bruno Macêdo Santos Duarte, Valéria Rayla Gomes, D. Maria Gomes e Sr. Edmilson Gomes**, que sabem que AMIZADE independe de questões sociais, físicas, econômicas, políticas e culturais.

Aos **amigos** feitos no Hospital Universitário Alcides Carneiro, em especial a **Juliana Cavalcanti Holanda**, que transmitiu de forma exemplar seu conhecimento e se tornou espelho como profissional.

Aos meus **familiares** que confiaram no meu empenho, esforço e dedicação e que contribuíram ao longo desses anos, em especial à prima **Lettícia Ferino da Silva**, que esteve comigo nos momentos mais difíceis em Campina Grande, me ajudando quando mais me senti sozinho e sem forças, sempre preocupada com o meu desempenho e compartilhando dos melhores momentos, com abraços verdadeiros e conselhos para a vida toda.

Aos meus **amigos** da cidade de Iguatu que me apoiaram, incentivaram, criticaram e acreditaram na minha força de vencer.

A **todos** que de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução deste trabalho.

*"A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus.
Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem
compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente
que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."*

(...)

Galileu Galilei

RESUMO

FERINO, L. P. P. **DO DIABETES MELLITUS À SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SOBRE A METFORMINA**. 2012. 75p. Monografia (Graduação do Curso de Bacharelado em Farmácia) Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus Cuité.

A metformina é uma das drogas antidiabéticas orais mais comumente prescritas no mundo e pode manter essa posição, apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vem sendo introduzidos no tratamento do *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). As inovações clínicas, os novos estudos e evidências farmacológicas em outras patologias, como a síndrome dos ovários policísticos, hirsutismo, síndrome metabólica, obesidade e futuros pontos farmacogenéticos, como na luta contra o câncer, fazem desse medicamento, um atrativo constante para estudos cada vez mais focados para uma melhor segurança e eficácia do tratamento. Nesse intuito, a metformina dentro do seu vasto campo de estudo, desde uma solução para problemas de saúde pública, bem como um minucioso trabalho de investigação no corpo humano, traçando o mais verdadeiro ou mais provável mecanismo de ação, buscando novas perspectivas quanto à sua indicação, tornou-se objetivo desse trabalho. O trabalho de revisão foi realizado de forma a conter um maior número de informações clássicas e modernas sobre a metformina em todos os aspectos referentes ao medicamento, analisando bases de dados como Medline/PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e os periódicos da CAPES. Inúmeros trabalhos foram encontrados, evidenciando as possibilidades de ação da metformina, fazendo-se uso de critérios de inclusão e exclusão. Os artigos clássicos, os ensaios clínicos e os trabalhos de revisão evidenciaram que a metformina já é um hipoglicemiante que age não apenas com eficácia no *Diabetes mellitus*, mas sim na síndrome dos ovários policísticos e síndrome metabólica, sendo confirmado por vários ensaios randomizados em humanos. De fato, a metformina é um medicamento de primeira escolha para algumas patologias, e se estudado, tomado por base a farmacogenética, ele poderá auxiliar em mais doenças do que o previsto.

Palavras-chave: Metformina. Antidiabéticos. Revisão.

ABSTRACT

FERINO, L.P.P. **THE DIABETES MELLITUS OF THE SYNDROME OVARY SYNDROME: A REVIEW ABOUT METFORMIN**. 2012. 75p. Monograph (Course of the Graduate of Bachelor of Pharmacy) University Federal of Campina Grande, Center of the Education and Health, campus Cuite.

Metformin is one of oral antidiabetic drugs most commonly prescribed in the world and can maintain this position despite numerous oral antidiabetic agents that have been introduced in treatment of *Diabetes mellitus* type 2 (DM2). Clinical innovations, new studies and pharmacological evidence in other pathologies such as polycystic ovary syndrome, hirsutism, metabolic syndrome, obesity and future pharmacogenetic points, as the fight against cancer, make this drug an constant attractive for studies ever more focused for better safety and efficacy of treatment. To that end, metformin within its vast field of study, provided a solution to public health problems as well as a detailed research work in human body, tracing the most true or most probable mechanism of action, seeking new perspectives on your statement, has become the object of this work. The review work was carried out to contain a larger number of classical and modern information on metformin in all aspects of the product, analyzing databases such as Medline / PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) and Periodicals CAPES. Several studies were found showin the possibilities of action of metformin. Many of these were used in this monography making the use of inclusion and exclusion criteria. Classic articles, clinical trials, review papers has demonstrated that metformin is a hypoglycemic acting effectively not only in diabetes mellitus, but in the polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome, as confirmed by several randomized trials in humans. In fact, metformin is a drug of first choice for some diseases, and studied taken based on pharmacogenetics, it may assist in more disease than expected.

Keywords: Metformin. Antidiabetics. Revision.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da metformina -----	24
Figura 2. O fenótipo da Síndrome dos Ovários Policísticos depende da interação de fatores genéticos e ambientais tanto na vida fetal quanto na vida adulta (dos Reis, 1995) -----	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparações entre as definições da síndrome metabólica -----	41
Tabela 2. Critérios clínicos para o diagnóstico da Síndrome Metabólica da Sociedade Americana de Endocrinologia -----	42

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

(ADA) - <i>American Diabetes Association</i>	(HepG2) - Hepatócitos humanos insulino-resistentes
(AMP) - Monofosfato cíclico de adenosina	(LDL) – <i>Low Density Lipoprotein</i>
(AMPK) - Proteína quinase ativada por AMP	(PAI – 1) Fator inibidor do ativador de plasminogênio – 1.
(ATP) - Adenosina trifosfato	(SDHEA) – Sulfato de dehidroepiandrosterona
(DM) - <i>Diabetes mellitus</i>	(SHBG) – <i>Sex Hormone-Binding Globulin</i>
(DM2) - <i>Diabetes mellitus</i> do tipo 2	(SHO) - Síndrome de hiperestimulação ovariana
(EASD) - <i>European Association for the Study of Diabetes</i>	(SOP) – Síndrome dos Ovários Policísticos
(FDA) - <i>Food and Drugs Administration</i>	(UKPDS) - <i>United Kingdom Program Diabetes Search</i>
(HAC – NC) Hiperplasia adrenal não-clássica	
(HDL) - <i>High Density Lipoprotein</i>	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	15
2. OBJETIVOS -----	19
2.1 Objetivo Geral -----	19
2.2 Objetivos Específicos -----	19
3. METODOLOGIA -----	20
3.1 Critérios de Inclusão -----	22
3.2 Critérios de Exclusão -----	22
4. REFERENCIAL TEÓRICO -----	23
4.1 Metformina -----	24
4.1.1 <i>Metformina e seus transportadores</i> -----	26
4.2 Mecanismo de ação molecular da Metformina -----	27
4.2.1 <i>Proteína quinase ativada por AMP – AMPK</i> -----	27
4.2.2 <i>Ativação da AMPK pela Metformina</i> -----	30
4.3 Síndrome dos Ovários Polícísticos (SOP) -----	33
4.3.1 <i>Uso da Metformina na SOP</i> -----	35
4.4 Hirsutismo -----	36
4.4.1 <i>Uso da Metformina no Hirsutismo</i> -----	37
4.5. Obesidade e o uso da Metformina -----	38
4.6. Síndrome Metabólica -----	40
4.6.1 <i>Hipogonadismo masculino e suas consequências</i> -----	42
4.6.1.1 <i>Tratamento do hipogonadismo associado à</i> <i>síndrome metabólica</i> -----	43
4.6.1.1.1 <i>Uso da metformina quanto ao</i> <i>hipogonadismo masculino</i> -----	44
4.7. Farmacogenética e Metformina: De onde vem? Para onde vai? -----	45
4.7.1 <i>Farmacogenética da metformina</i> -----	46

4.7.1.1	O gene <i>SLC22A1</i> (codificante da proteína OCT1)	46
4.7.1.2	O gene <i>SLC22A2</i> (codificante da proteína OCT2)	47
4.7.1.3	O gene <i>SLC47A1</i> (codificante da proteína MATE1) -----	47
4.7.1.4	O gene <i>TCF7L2</i> (codificante da proteína TCF4)	48
4.7.1.5	O gene <i>ABCC8</i> (codificante da proteína SUR1)	48
4.7.1.6	O gene <i>KCNJ11</i> (codificante da proteína Kir6.2)	48
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO -----	50
6.	CONCLUSÃO -----	63
	REFERÊNCIAS -----	64

1. INTRODUÇÃO

A metformina é uma dos fármacos antidiabéticos orais mais comumente prescritos no mundo e deve manter essa posição apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vêm sendo introduzidos no tratamento do *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) (BAILEY, 1996; WYSOWSKI; ARMSTRONG; GOVERNALE, 2003). A metformina (dimetilbiguanida) é um derivado da guanidina, o composto ativo hipoglicemiante da *Galega officinalis* (BAILEY, 1996). Essa erva medicinal, também conhecida como Lilac francês, foi usada, por séculos, na Europa como tratamento do diabetes, desde a época medieval (BAILEY, 1989).

O uso das guanidinas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como agentes terapêuticos para *Diabetes mellitus* (DM) data do início do século passado (BAILEY, 1996). Apesar da longa história e de décadas de sucesso no uso clínico da metformina como tratamento para *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), seu mecanismo de ação permanece um enigma. Nem mesmo todo avanço da bioquímica e da biotecnologia conseguiu determinar exatamente seu alvo de atuação.

Com o passar dos anos as prescrições, indicações e intervenções aumentaram de forma avassaladora no tocante aos antidiabéticos já que uma epidemia de *Diabetes mellitus* (DM) está em curso. Numa perspectiva, em décadas, pode-se afirmar que em 1985, estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo; esse número cresceu para 135 milhões em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com projeção de chegar a 300 milhões em 2030. Cerca de dois terços desses indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens, coexistindo com o problema que as doenças infecciosas ainda representam (WILD et al., 2004).

O número de indivíduos diabéticos está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo (WHO, 2002), bem como à maior sobrevivência do paciente com DM. Quantificar a prevalência de DM e o número de pessoas diabéticas, no

presente e no futuro, é importante para permitir uma forma racional de planejamento, enquanto implantação de programas de saúde, formação de profissionais que estejam inteirados do assunto e capacitados para o processo de manejo com o paciente, proporções racionais de custos, prescrição, orientação e dispensação para os mais variados medicamentos, incluindo a metformina, e alocação de recurso (WHO, 2002).

Em estudo do *Diabetes Prevention Program Research Group*, foi demonstrado que tanto a administração de metformina como a mudança no estilo de vida (dieta e exercício físico) reduziram a incidência do DM2 em 31% e 58%, respectivamente, quando comparados ao grupo controle. O estudo também mostrou que tanto a metformina quanto a rigorosa mudança no estilo de vida foram capazes de reduzir, significativamente, a glicemia de jejum e a porcentagem de hemoglobina glicada (KNOWLER et al., 2002). Esse resultado pode não ser apenas casual, pois recentemente mostrou-se que a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma enzima celular que é estimulada pelo exercício físico, também é possivelmente o alvo de ação da metformina (MUSI et al., 2002; ZOU et al., 2004).

Com tamanho poder de diminuição da glicemia em pacientes que seguem todo o tratamento de forma eficaz, aliando posologia correta e mudança nos hábitos de vida, a metformina foi amplamente estudada nos últimos anos, a fim de constatar verdadeiramente sua ação antidiabética, na tentativa de elucidar, de fato, seu mecanismo de ação e quais outros sistemas do organismo poderiam ser capazes de absorver o medicamento com sucesso para outros tipos de doenças.

Temos alguns exemplos de medicamentos com múltiplos usos, como a finasterida, por exemplo, que é empregada, mais comumente, no tratamento da hiperplasia prostática benigna, uma desordem comum resultante do aumento da próstata, que obstrui o canal uretral e diminui o fluxo urinário no homem (LENZAFARM, 1997). Há alguns anos, foram observados efeitos sobre a calvície de pacientes que utilizaram este medicamento. Após uma redução da concentração, mantiveram-se os resultados sobre os folículos capilares e praticamente foi eliminada a incidência de efeitos colaterais indesejáveis, sendo a finasterida, aprovada sumariamente pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) (FDA, 2006).

A cloroquina, também muito utilizada como antimalárico nos anos 80, foi substituída por outros medicamentos após o *Plasmodium falciparum* ter-se tornado

resistente às suas ações. Hoje é utilizada na terapêutica medicamentosa da osteoartrite em associações com analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroidais (BONFANTE et al., 2008).

Ao basear-se no paradigma de tentativas para a pesquisa sobre novas ações da metformina, encontraram-se muitos caminhos para melhorar as perspectivas de doenças como síndrome dos ovários policísticos (SOP), hirsutismo, obesidade, síndrome metabólica associada ou não com hipogonadismo masculino, disfunção endotelial da circulação renal, entre outras patologias associadas à ação do antidiabético em questão.

A SOP, por exemplo, representa a principal endocrinopatia ginecológica na idade reprodutiva, com incidência de 6 a 10% das mulheres no menacme (ASSUNCIÓN et al., 2000). Ela é considerada a causa mais comum de infertilidade por anovulação, podendo, em alguns países, como nos Estados Unidos, representar a principal causa de infertilidade feminina (HOMBURG, 1996).

Quando refere-se ao tratamento da SOP, no tocante à metformina, tem-se observado, em vários trabalhos, que a metformina é capaz de promover melhora na sensibilidade insulínica (SANTANA, 2004; KOLODZIEJCZYK et al., 2000) e no perfil lipídico (SANTANA et al., 2004; NARDO, 2001; GLUECK et al., 2001), bem como na diminuição dos níveis séricos de insulina/glicemia de jejum e dos níveis séricos de testosterona (SANTANA et al., 2004; MOGHETTI et al., 2000). Tudo isso repercute, clinicamente, em provável diminuição do risco cardiovascular para mulheres com SOP.

Já o hirsutismo, é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina. Pode ser manifestado como queixa isolada ou acompanhar-se de outros sinais de hiperandrogenismo (acne, seborreia, alopecia), virilização (hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz), distúrbios menstruais e/ou infertilidade ou ainda alterações metabólicas (SERAFINI; LOBO; 1985; MOWSZOWICZ et al., 1983).

Na impossibilidade de usar anticoncepcionais orais, tratamento de primeira escolha, a metformina, agente sensibilizador da ação da insulina, pode ser uma alternativa para o distúrbio menstrual e tratamento de comorbidades metabólicas. No entanto, não há evidências sobre um eventual efeito significativo sobre o hirsutismo.

Mas pode aliar o tratamento baseando-se nas evidências clínicas (COSMA et al., 2008).

Com relação à obesidade, há aumento significativo da prevalência da doença em diversas populações do mundo, incluindo o Brasil. Há três componentes primários no sistema neuroendócrino envolvidos com a obesidade: o sistema aferente, que envolve a leptina e outros sinais de saciedade e de apetite de curto prazo; a unidade de processamento do sistema nervoso central; e o sistema eferente, um complexo de apetite, saciedade, efetores autonômicos e termogênicos, que leva ao estoque energético (SWUIBURN; RAVUSIN, 1994).

A metformina tem sido utilizada como terapia para obesidade na adolescência, embora ainda não existam estudos controlados em longo prazo.

Portanto, a metformina no seu vasto campo de estudo, desde uma solução para problemas de saúde pública bem como um minucioso trabalho de investigação no corpo humano, traçando o mais verdadeiro ou mais provável mecanismo de ação, quando se procura novas perspectivas quanto à sua indicação, é o verdadeiro propósito desse trabalho.

Nesse intuito, investigar as informações necessárias e coerentes a fim de que se proporcione maior compilação de informações em um só lugar e que se torne uma fonte de busca para aqueles que tiverem o ensejo de desenvolver pesquisas na área, tendo assim uma revisão à altura dos seus estudos e poder sim, contribuir com a saúde pública, é o que torna de forma relevante, o intuito maior da revisão.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão de literatura sobre a metformina, dentro da sua totalidade, como mecanismo de ação, indicações antigas e modernas, posologia, contra-indicação, interações medicamentosas, tratando também da sua farmacogenética dentro da sua especificidade e mostrar quais os principais benefícios e malefícios do medicamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Realizar um estudo mais específico sobre o mecanismo de ação da metformina;

2.1.2 Aprofundar o estudo sobre a ação que a metformina tem sobre a síndrome dos ovários policísticos (SOP), hirsutismo, obesidade, síndrome metabólica e hipoandrogenismo;

2.1.3 Analisar possíveis indicações terapêuticas para a metformina baseando-se em estudos já realizados;

2.1.4 Compilar dados importantes aos leitores a fim de que o trabalho possa ajudar na compreensão da metformina.

3. METODOLOGIA

Para se realizar uma revisão de literatura, é necessário que se estabeleçam questões para nortear as buscas por produções de determinado assunto. Uma das nossas perguntas foi: *Porque a metformina é tão prescrita mundialmente? Quais os estudos mais recentes do medicamento em relação a outras patologias? Quais os estudos mais recentes com relação ao fármaco e sua farmacogenética?*

De acordo com BROOME (1993) a construção de um conceito requer um trabalho de reconhecimento na área, bem como a identificação de quais as questões que permanecem sem resposta. No presente estudo, selecionamos a revisão integrativa da literatura, que pode ser definida como um método em que pesquisas anteriores são sumarizadas e conclusões são estabelecidas considerando o delineamento das pesquisas avaliadas, a qual possibilita síntese e análise do conhecimento científico já produzido do tema investigado.

De acordo com COOPER (1984), a análise de dados originais, tem o objetivo de apresentar o estágio atual do conhecimento sobre aquele tópico específico ou lançar luzes sobre assuntos ainda não solucionados; já segundo BEYEA e NICOLL (1998b), uma revisão integrativa bem conduzida apresenta os mesmos padrões de uma pesquisa primária em relação à clareza, rigor e replicabilidade; e mediante a posição de BROOME (1993) o propósito primário de uma revisão integrativa é mergulhar no entendimento de determinado fenômeno e isto é fundamental no desenvolvimento conceitual próprio do mesmo; uma vez que a elaboração da revisão é sobre conhecimento já produzido e acarreta a evidenciação de possíveis lacunas.

Apesar da ligeira discordância dos vários autores sobre as etapas da construção de uma revisão, todos parecem delimitar as etapas metodológicas de forma mais ou menos semelhante.

Para o presente estudo, estabelecemos as seguintes etapas a serem percorridas:

Primeira etapa: estabelecimento do problema da revisão integrativa

Trata-se do primeiro passo e de suma importância para o desenvolvimento total da revisão.

Segunda etapa: estabelecimento de critérios de inclusão / exclusão de artigos (seleção da amostra)

Esta etapa será determinada muito em função da anterior, um problema amplamente descrito tenderá a conduzir a uma amostra diversificada, exigindo maior critério de análise do pesquisador. Frequentemente a seleção de artigos inicia-se de forma mais ampla e afunila-se na medida em que o pesquisador retorna a sua questão inicial, pois o movimento de buscar a literatura nem sempre é linear (BROOME, 1993).

Terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados

Para BROOME (1993) o propósito desta etapa é sumarizar e documentar, de forma concisa e fácil, as informações sobre cada artigo incluído na revisão.

Quarta etapa: análise dos resultados

A categorização, ordenação e sumarização dos resultados, podem ser realizadas na forma descritiva, pontuando as questões mais significantes (Broome, 1993).

Quinta etapa: discussão e apresentação dos resultados

Para tópicos amplamente estudados é possível aprofundar a discussão ou ao levantar as lacunas de conhecimento existentes, sugerir caminhos para futuras pesquisas (GANONG, 1987).

O trabalho de revisão foi realizado de forma a conter um maior número de informações clássicas e modernas sobre a metformina em todos os aspectos referentes ao medicamento como mecanismo de ação, indicações e contra-indicação, patologias, co-morbidades associadas, farmacogenética e as perspectivas futuras que o medicamento poderá trazer como tratamento prioritário ou alternativo.

Para esta revisão de literatura priorizaram-se os artigos, livros e periódicos eletrônicos publicados de arquivos bastante clássicos até bem atuais como artigos

do ano de 2011. Pode-se caracterizar a faixa anual para a pesquisa tendo início nos 1980 até o ano de 2012 como também alguns arquivos clássicos que se tornaram imprescindíveis para o trabalho.

A pesquisa inicial foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas e site de busca de acesso livre e gratuito: *Scielo*, *Bireme*, *ScholarGoogle* e o Portal *CAPES*. Como estratégia de busca, utilizou-se os seguintes termos: *metformina*, *metformin*, hipoglicemiantes, *Diabetes mellitus*, mecanismo de ação da metformina, AMPK, síndrome dos ovários policísticos, obesidade, síndrome metabólica.

3.1 Critérios de inclusão

O material de estudo como, livros, artigos, capítulos, monografias, dissertações e tese só foram validados se a publicação estivesse de acordo com a pesquisa desejada, se os anos estipulados fossem atendidos, salvo os arquivos clássicos que definissem de forma eficaz o que o trabalho propõe, e ainda se as fontes fossem especificamente atentas de credibilidade para que a amostra se tornasse idônea e confiável.

3.2 Critérios de exclusão

O processo de levantamento bibliográfico mesmo que fosse característico para as palavras-chave atendidas nas bases de dados, se não atendesse os requisitos básicos, como a faixa de ano estipulada e as referências confiáveis, não estaria liberado para ser utilizado neste trabalho de conclusão de curso.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

O uso das guanidinas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como agentes terapêuticos para DM data do início do século passado, entre 1810 e 1830 (BAILEY et al., 1989;1996). Apesar da longa história e de décadas de sucesso no uso clínico da metformina, como tratamento para *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), seu mecanismo de ação permanece um enigma. Nem mesmo todo avanço da bioquímica e da biotecnologia conseguiu determinar exatamente seu alvo de atuação.

Mesmo com todo esse mistério no envolvimento do mecanismos de ação, os agentes anti-hiperglicemiantes, como a metformina, diferem daqueles denominados hipoglicemiantes por apresentarem pouco efeito sobre os níveis glicêmicos de pacientes com glicemia normal.

Embora o algoritmo mais recente proposto pela *American Diabetes Association* (ADA) e pela *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) coloque a metformina como fármaco de primeira escolha para o tratamento do DM2 (WYSOWSKI et al., 2003), existe uma considerável variabilidade interindividual na resposta glicêmica a essa droga (BAILEY, 1996; 1989). Isso pode ser atribuído, em parte, à herança genética, a qual tem um papel crucial na resposta farmacológica. Dessa forma, a farmacogenética, cujo objetivo central é explicar a resposta a um medicamento a partir do perfil genético, tem emergido como uma ciência promissora.

A prescrição de dieta e exercícios físicos para indivíduos portadores de DM2 está intimamente relacionada com a ativação da AMPK, a qual parece ser responsável por muitos efeitos benéficos no tratamento e na prevenção da doença (KITABCHI et al., 2005).

Essa enzima é um sensibilizador do balanço energético celular, sendo ativada pelo aumento da razão monofosfato cíclico de adenosina (AMP)/ adenosina trifosfato (ATP) (HARDIE et al., 2003). A AMPK é um provável alvo da metformina e existem indicações de que ela seja responsável pelos efeitos no tratamento e na prevenção do DM2 e da síndrome metabólica (FRYER et al., 2002; ZHOU et al., 2001; ZANG et al., 2004).

Entretanto os mecanismos exatos pelos quais a metformina ativaria a AMPK mesmo que bem mais elucidados, ainda, permanecem obscuros.

O objetivo desta revisão foi abordar e elencar o que há na literatura referente a indicações, contra indicações, posologias, interações medicamentosas e à farmacogenética da metformina para propor perspectivas para o estudo do fármaco nesse campo onde possibilite a visualização dos principais mecanismos moleculares de ação pelos quais a metformina age no organismo.

4.1 METFORMINA

Este fármaco (figura 1) da classe das biguanidas parece alterar o metabolismo lipídico, diminuindo os triglicerídeos e os ácidos graxos livres em virtude de uma inibição da lipólise (MARCHETT et al., 1998). Muitos estudos mostraram também redução na taxa de colesterol e LDL e discreto aumento na taxa de HDL (RAINS, 1989). Entretanto, alguns estudos indicam que não ocorrem alterações significativas nos níveis lipídicos após a administração deste fármaco (MARCHETT et al., 1998; HAUPT et al., 1991).

A metformina melhora as funções endoteliais (DE AGUIAR et al., 2006), provoca discreta redução da pressão arterial (tanto sistólica quanto diastólica) (VERMA et al., 2000) e reduz o peso de indivíduos com diabetes ou resistência periférica à insulina (HAUPT et al., 1991), possivelmente em virtude de propriedades anorexígenas. Por todas as ações descritas, a metformina apresenta potencial para reduzir o risco cardiovascular no DM2, devendo ser mais bem avaliada no contexto da síndrome metabólica.

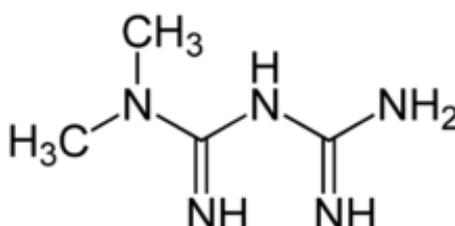


Figura 1. Estrutura química da metformina.

Sua farmacocinética pode ser descrita a partir de sua absorção, que é administrada por via oral, governada, provavelmente, por um mecanismo saturável. A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50-60%. A metformina não é

metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada a proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante (DATASUS, 2009).

A meia-vida plasmática da metformina é de cerca de 2 horas, para a fase principal de eliminação, compreendendo 90% da dose absorvida. Os 10% restantes são eliminados mais lentamente, com meia-vida terminal de 9 a 12 horas, refletindo compartimento tecidual. Nos pacientes submetidos a tratamento prolongado com 2 ou 3 comprimidos ao dia, o nível sanguíneo de metformina pela manhã, em jejum, é de cerca de 1 µg/mL (\pm 0,5). A metformina é excretada por via urinária inalterada e de forma muito rápida (DATASUS, 2009).

Seu clearance, em uma pessoa sadia, é, em média, de 400 ml/min (4 a 5 vezes maior que o da creatinina), o que indica filtração glomerular seguida por secreção tubular (DATASUS, 2009).

A experiência profissional com o uso da metformina mostra que esse medicamento é muito eficaz em reduzir a glicemia e a hemoglobina glicada, nos pacientes com DM2, como também tem atuações, ainda que pouco eficazes, mas modernas associações com outros tipos de medicamentos, em doenças como a Síndrome dos Ovários Polícísticos (SOP), hirsutismo, disfunção endotelial da circulação renal, obesidade, síndrome metabólica que pode ser associada ou não com algumas disfunções gonadais como hipogonadismo masculino (BAILEY, 2001).

Essa efetividade clínica pode ser comprovada pelos resultados do estudo do da *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (UKPDS, 1998), que mostrou que a monoterapia com metformina em indivíduos obesos com DM2 por 29 semanas diminui tanto a porcentagem média da hemoglobina glicada quanto também a glicemia de jejum, quando comparados com o grupo controle. A redução da glicemia deve-se principalmente a suas ações hepáticas e musculares que apresentam efeito sensibilizador da insulina (BAILEY, 1996).

No hepatócito, provoca inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, e estimulação da glicogênese enquanto, nos tecidos periféricos insulino-dependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia plasmática (BAILEY, 1996). Diferentemente dos secretagogos, a metformina não aumenta os níveis plasmáticos de insulina mesmo em doses consideráveis (BAILEY, 1996).

Um possível mecanismo pelo qual a metformina exerce sua ação farmacológica é por meio da ativação da enzima AMPK.

4.1.1 METFORMINA E SEUS TRANSPORTADORES

A metformina não sofre metabolização e é excretada inalterada pelos rins (ZOLK, 2009; BECKER et al., 2009). A absorção é incompleta, pois aproximadamente 30% da dose oral é eliminada diretamente nas fezes (TUCKER, 1981). No epitélio intestinal, a metformina é absorvida na borda em escova e é um importante substrato da proteína PMAT (*plasma membrane monoamine transporter*) (TAKANE, 2008; ZHOU, 2007). Os transportadores de cátions orgânicos, OCT1 e OCT2, estão envolvidos com a entrada da metformina no fígado e rins, respectivamente (TAKANE, 2008). Em humanos, a proteína OCT1 é expressa, principalmente, na membrana basolateral dos hepatócitos enquanto a OCT2, na membrana basolateral dos túbulos renais proximais (KIMURA et al., 2005; MOTOHASHI et al., 2002).

As proteínas MATE1 e MATE2-K (*human multidrug and toxin extrusion – K = kidney*) estão envolvidas com a excreção de metformina dos hepatócitos e túbulos renais (TANIHARA et al., 2007). A primeira é amplamente expressa no fígado (canalículos biliares), rins (borda em escova) e músculo esquelético (OTSUKA et al., 2005).

Já a segunda é predominantemente expressa na membrana da borda em escova dos túbulos renais proximais (MASUDA et al., 2006). A proteína PMAT, também expressa na membrana apical do epitélio renal, pode estar envolvida na reabsorção da metformina (XIA et al., 2007).

4.2 MECANISMO DE AÇÃO MOLECULAR DA METFORMINA

O principal efeito anti-hiperglicemiante da metformina consiste na redução da gliconeogênese hepática (HUNDAL et al., 2000; BOSI, 2009). Além disso, ela diminui a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, e melhora indiretamente a resposta da célula à glicose por reduzir a glicotoxicidade e os níveis de ácidos graxos livres (KIRPICHNIKOV et al., 2002). Nos tecidos periféricos, a metformina facilita o transporte de glicose por aumentar a atividade da tirosina quinase nos receptores de insulina (Dominguez et al., 1996) e a translocação de transportadores de glicose para a membrana celular (MATTHAEI et al., 1991; HUNDAL et al., 1992). Em adição, um efeito protetor nas células β tem sido demonstrado em ensaios *in vitro* (MARCHETTI et al., 2004).

Em nível molecular, a metformina gera muitos dos seus efeitos a partir da ativação (exceto no hipotálamo) da proteína *quinase ativada por adenosina monofosfato* (AMPK) (LIM et al., 2010; ZHOU et al., 2001).

4.2.1 PROTEÍNA QUINASE ATIVADA POR AMP – AMPK

A AMPK é uma enzima que induz uma cascata de eventos intracelulares em resposta a mudança da carga energética celular (HARDIE, 2003; CARLING, 2004). O papel da AMPK no metabolismo celular é a manutenção da homeostasia energética (CARLING, 2004).

Todas as células vivas devem continuamente manter alta relação entre ATP e ADP para sobreviver. Isso é obtido por intermédio do catabolismo que aumenta a energia celular convertendo ADP e fosfato em ATP, enquanto o anabolismo diminui o componente energético celular, por converter ATP em ADP e fosfato. Convém ressaltar o fato de que a relação ATP–ADP nas células geralmente permanece quase constante, indicando que o mecanismo que regula esse processo é muito eficiente. A AMPK é um componente-chave desse equilíbrio fisiológico (HARDIE, 2003; CARLING, 2004; SCHIMMACK et al., 2006).

Essa enzima foi descrita pela primeira vez em 1973, como uma proteína induzida por AMP que inativa as enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase

(HMGCoA redutase) e a acetilCoAcarboxilase (ACC). Demorou-se mais de 14 anos para correlacionar a atividade dessa enzima com o balanço energético dentro da célula (HARDIE, 2003).

AMPK é ativada pela fosforilação do resíduo de treonina 172, localizado no sítio de ativação do domínio catalítico da subunidade α (WINDER, 1999; HARDIE, 2003; CARLING, 2004). Esse mecanismo de ativação depende da ação de uma ou mais quinases regulatórias, denominadas AMPK quinase (AMPKK) (WINDER, 1999; CARLING, 2004). Diversas tentativas para determinar a identidade dessa enzima já foram feitas, e a principal candidata é a LKB1 (CARLING, 2004). Essa proteína fosforila e ativa a AMPK *in vitro* e na sua ausência ou inibição a ativação da AMPK é abolida (CARLING, 2004).

Além disso, como já está implicado no próprio nome, AMPK também é ativada por AMP. A ligação desse nucleotídeo à AMPK tem duas consequências: aumenta a velocidade catalítica da enzima e torna a AMPK um pior substrato para desfosforilação (WINDER, 1999). Isso torna a cascata de ativação da AMPK ultrasensível, ou seja, pequenas mudanças nos níveis de AMP induzem aumento na atividade da AMPK.

O sistema da AMPK é, portanto, ativado por qualquer estresse que cause aumento na relação intracelular AMP–ATP, tanto aqueles que interferem com a produção de ATP quanto também aqueles que aumentam o consumo de ATP. Esses estímulos ativadores são os mais diversos e podem ser fisiológicos como exercício físico e contração muscular ou patológicos como deprivação de glicose, hipóxia, estresse oxidativo, choque osmótico, choque térmico, envenenamento metabólico, isquemia, diminuição do pH, inibição da glicólise e desacopladores da fosforilação oxidativa (HARDIE, 2003).

Vale ressaltar o papel do exercício físico na ativação da AMPK, pois já foi comprovado que a atividade da enzima é aumentada por atividade física e contração muscular tanto em músculos de ratos quanto no músculo de humanos, sendo essa estimulação dose e intensidade-dependente (MUSI, 2003). AMPK é regulada, da mesma forma que visto anteriormente, por alterações que modifiquem a relação creatina/fosfocreatina (HARDIE, 2003). Também é ativada por hormônios (via receptores acoplados a proteína G), por leptina e adiponectina (via mecanismos

ainda desconhecidos) e por drogas antidiabéticas orais, como as tiazolidinedionas (glitazonas) e a metformina (HARDIE, 2003; CARLING, 2004).

Por outro lado, AMPK é inibida alostericamente por concentrações fisiológicas de fosfocreatina, da mesma forma que seus efeitos são também antagonizados por altas concentrações de ATP. Isso está de acordo com seu papel fisiológico de medidor do combustível celular (HARDIE, 2003). Além disso, as subunidades da AMPK possuem domínio de ligação com o glicogênio (GBD); no músculo, altas concentrações de glicogênio reprimem a atividade da AMPK, provavelmente por interagir com esse GBD, entretanto não existem evidências diretas para confirmar essa hipótese (WINDER, 1999).

Uma vez ativada, AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios, sobre expressão gênica e sobre síntese proteica (ZHOU et al. 2001). Essa enzima atua em diversos órgãos, incluindo fígado, músculo esquelético, coração, tecido adiposo e pâncreas (ZHOU et al., 2001). Sabendo que ela é ativada principalmente pela redução no conteúdo energético celular (ou seja, aumento na relação AMP-ATP), seu maior efeito é desligar vias metabólicas que consomem ATP (por exemplo, as vias anabólicas de síntese de ácidos graxos e de colesterol), ao mesmo tempo em que estimula vias metabólicas que produzam ATP (por exemplo, as vias catabólicas de oxidação de glicose e de ácidos graxos) (HARDIE, 2003; CARLING, 2004). Esses efeitos são de curto prazo e têm como objetivo manter a homeostasia energética dentro da célula (WINDER, 1999). Para realizar esses efeitos, a AMPK fosforila diretamente enzimas regulatórias envolvidas nessas vias e também atua indiretamente sobre a expressão gênica (ZHOU, 2001; HARDIE, 2003;).

No fígado, a AMPK tem um papel essencial sobre diversas cascatas celulares. Observa-se forte associação entre a ativação da enzima por fosforilação e a inativação da ACC também por fosforilação (HAWLEY et al., 2002; ZHOU et al., 2001). Com a inativação da ACC não há concentrações de malonil CoA suficientes para inibir a carnitina acil transferase e, portanto, há predominância da -oxidação sobre a síntese de ácidos graxos, permitindo que a produção de energia prevaleça sobre o gasto (ZHOU et al., 2001).

Mas a AMPK não atua apenas inibindo a síntese de ácidos graxos, ela também inativa a glicerol-fosfato-acil transferase (GPAT) e a HMGCoA-redutase,

enzimas-chaves na síntese de triglicérides e de colesterol, respectivamente (ZHOU et al., 2001). Mais ainda, AMPK também atua em longo prazo diminuindo a expressão de genes lipogênicos (por exemplo, FAS, S14, L-PK e SREBP-1) e neoglicogênicos (por exemplo, PEPCK e glicose-6-fosfatase) (ZHOU *et al.*, 2001). Em suma, a AMPK atua no fígado diminuindo a síntese de lipídios e estimulando a queima de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose (ZHOU *et al.*, 2001).

Na musculatura esquelética, AMPK atua principalmente estimulando a captação de glicose. Sabe-se que mais de 70% da retirada de glicose do plasma é feita pelos músculos esqueléticos, logo esse fenômeno é essencial para a homeostasia da glicose (BAILEY, 1996; MUSI et al., 2002; MUSI et al., 2003). A AMPK pode contribuir por intermédio de dois mecanismos para a captação de glicose pelo músculo: aumentando a translocação do transportador de glicose GLUT4 e aumentando a sensibilidade à insulina (ZOU et al., 2004). Outras importantes atividades atribuídas à AMPK são a regulação da síntese de insulina e sua consequente secreção pelas células betas das ilhotas pancreáticas, além de aprimorar a sensibilidade à insulina nos tecidos hepático e muscular (HARDIE, 2003).

Finalmente, a AMPK também atua nas funções hipotalâmicas, modulando os eventos relacionados com a fome e a saciedade (ZHENG et al., 2001). Os efeitos da ativação da AMPK no metabolismo em geral são benéficos para pacientes com DM2, sendo um potencial-alvo para futuros agentes terapêuticos no tratamento da síndrome metabólica.

4.2.2 ATIVAÇÃO DA AMPK PELA METFORMINA

ZHOU e seus colaboradores mostraram que a metformina é capaz de ativar a AMPK em hepatócitos e músculos esqueléticos de ratos *in vitro* e *in vivo* (ZHOU et al., 2001). ZANG e colaboradores também mostraram que essa enzima é ativada pela metformina em cultura de hepatócitos humanos insulino-resistentes HepG2 (ZANG et al., 2004). ZHOU e colaboradores comprovaram essa ativação da AMPK no endotélio de aorta *in vivo* (ZHOU et al., 2004). Também Musi e seus colaboradores aprimoraram as pesquisas e observaram que essa ativação também

ocorria em humanos, mais especificamente no músculo esquelético de pacientes com DM tipo 2 (MUSI et al., 2002).

De acordo com esses estudos, pode-se supor que a metformina seja capaz de ativar a AMPK em diversos tecidos do corpo humano. Sabe-se que a ativação da AMPK é dose-dependente, sendo que a metformina é capaz de ativar indiretamente ambas isoformas $\alpha 1$ e $\alpha 2$ eficientemente em culturas celulares (CARLING, 2004).

Vários estudos mostraram que a fosforilação do resíduo de treonina 172, provavelmente pela ação da LKB1, é essencial para ativação da AMPK, confirmando que esse é o sítio estimulatório mais importante da enzima (HARDIE, 2003; CARLING, 2004; MUSI, 2003; RUDERMAN, 2003). Entretanto, essa fosforilação da AMPK pela LKB1 não foi observada em preparados celulares *in vitro* (ZHOU, 2004).

Provavelmente a metformina atua deflagrando uma cascata enzimática intracelular cujos elementos finais são o gene LKB1 e a AMPK, mas os mecanismos intermediários ainda não foram elucidados (ZOU, 2004).

Zang e colaboradores mostraram que a ativação da AMPK é necessária para que a metformina exerça seus efeitos de redução do perfil lipídico (ZANG et al., 2004). Isso ocorre por meio da fosforilação e da conseqüente inativação da ACC e da HMGCoA redutase em hepatócitos, contribuindo para a redução do conteúdo de ácidos graxos e do colesterol, além de diminuir a síntese de lipoproteínas (ZANG et al., 2004). Como conseqüência desse efeito, há aumento da oxidação de ácidos graxos no hepatócito, diminuindo a esteatose hepática e aprimorando a sensibilidade do fígado à insulina (ZANG et al., 2004).

O aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético é um dos efeitos comuns tanto da metformina quanto do exercício físico (ZHOU, 2001; MUSI, 2003). O provável mecanismo pelo qual isso ocorre deve envolver a AMPK. Já foi demonstrado que a metformina ativa AMPK, isoformas $\alpha 1$ e $\alpha 2$ agudamente no músculo isolado de ratos (ZHOU, 2001; MUSI, 2003), da mesma forma que a atividade física e a contração muscular também levam ao aumento da atividade da AMPK (MUSI, 2003). Observou-se que o exercício aumenta a transcrição do gene do GLUT4 e de proteínas da musculatura esquelética (MUSI, 2003).

Existem evidências consideráveis de que esse mecanismo também envolve a ativação da AMPK. É importante lembrar que a atividade da AMPK depende de duas

taxas metabólicas – AMP-ATP e creatina-fosfocreatina – as quais se encontram aumentadas durante o exercício físico (WINDER, 1999; ZHENG et al., 2001).

A ativação da AMPK, seja por exercício seja por metformina, está relacionada com aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético, via translocação de GLUT4, independentemente de insulina. Isso ocorre principalmente no exercício físico agudo, porém ainda não se sabe se a AMPK tem o papel principal nesse mecanismo de captação de glicose (SCHIMMACK, 2006; MUSI, 2003). Além disso, evidências mostram que a AMPK também aumenta a captação de glicose mediada por insulina no período pós-exercício, potencializando a sinalização desse hormônio (ZHENG, 2001).

Em busca das relações moleculares entre a AMPK e a metformina, inicialmente considerou-se a capacidade desse fármaco de inibir o complexo 1 da cadeia mitocondrial (OWEN, 2000) provocando dessa forma alteração na carga energética intracelular, a qual ativaria a AMPK. Entretanto, essa hipótese mostrou-se controversa e não pôde ser completamente confirmada por todos os estudos experimentais.

Continuando nas suas pesquisas, Musi e colaboradores (MUSI et al., 2003) mostraram que o tratamento de indivíduos com DM2 com metformina por dez semanas foi acompanhado de pequena redução da concentração de ATP e fosfocreatina no músculo (MUSI et al., 2003). Já FRYER e cols. mostraram que a metformina ativa a AMPK *in vitro* sem provocar mudanças detectáveis na relação AMP-ATP (FRYER et al., 2002).

Na tentativa de acomodar todas essas informações, ZOU e colaboradores. (ZOU *et al.*, 2004) propuseram um novo mecanismo pelo qual a metformina seria capaz de ativar a AMPK de maneira dose-dependente em paralelo com aumento de espécies reativas de nitrogênio (RNS) produzidas na mitocôndria. Esse estudo indicou que o ONOO⁻, um potente agente oxidante formado pela reação do óxido nítrico (NO) com o ânion superóxido (O₂⁻), é capaz de ativar a AMPK *in vivo* e *in vitro* (ZOU et al., 2004).

A inibição do complexo I da cadeia respiratória pela metformina favorece a produção de ânions superóxidos e conseqüentemente de ONOO⁻, responsável por ativar indiretamente a AMPK (ZOU et al., 2004). Vale ressaltar que o ONOO⁻ não ativa diretamente a AMPK, mas induz a formação de intermediários capazes de

ativar a LKB1, enzima responsável pela fosforilação e conseqüente ativação da AMPK (ZOU et al., 2004).

4.3 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) representa a principal endocrinopatia ginecológica na idade reprodutiva, com incidência de 6 a 10% das mulheres em volta da menarca (ASUNCIÓN et al., 2000). Ela é considerada a causa mais comum de infertilidade por anovulação, podendo, em alguns países, como nos Estados Unidos, representar a principal causa de infertilidade feminina. Atualmente, acredita-se que sua etiopatogenia seja devido a fatores de origem genética desencadeados por fatores ambientais (HOMBURG, 1996).

O tipo de herança genética provavelmente é poligênico, sendo que os genes mais frequentemente associados com a SOP são os relacionados com a biossíntese, ação e regulação de androgênios, genes envolvidos na resistência insulínica e no processo inflamatório crônico e aterosclerose, indicados na figura 1. (ESCOBAR-MORREALE, 2005). As diversas manifestações clínicas desta doença fazem com que essas mulheres sejam atualmente consideradas parte integrante de diferentes fenótipos, com a presença de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e alterações dos ovários à ultra-sonografia (XITA et al., 2006).

Dos fatores ambientais, podemos citar o estilo de vida, sendo a obesidade tanto um desencadeador como um complicador da SOP. Cerca de 50% das mulheres com SOP são portadoras de obesidade. O Consenso de Rotterdam sugere a realização de rastreamento para síndrome metabólica em todas as mulheres com SOP e portadoras de obesidade (DOS REIS, 1995).

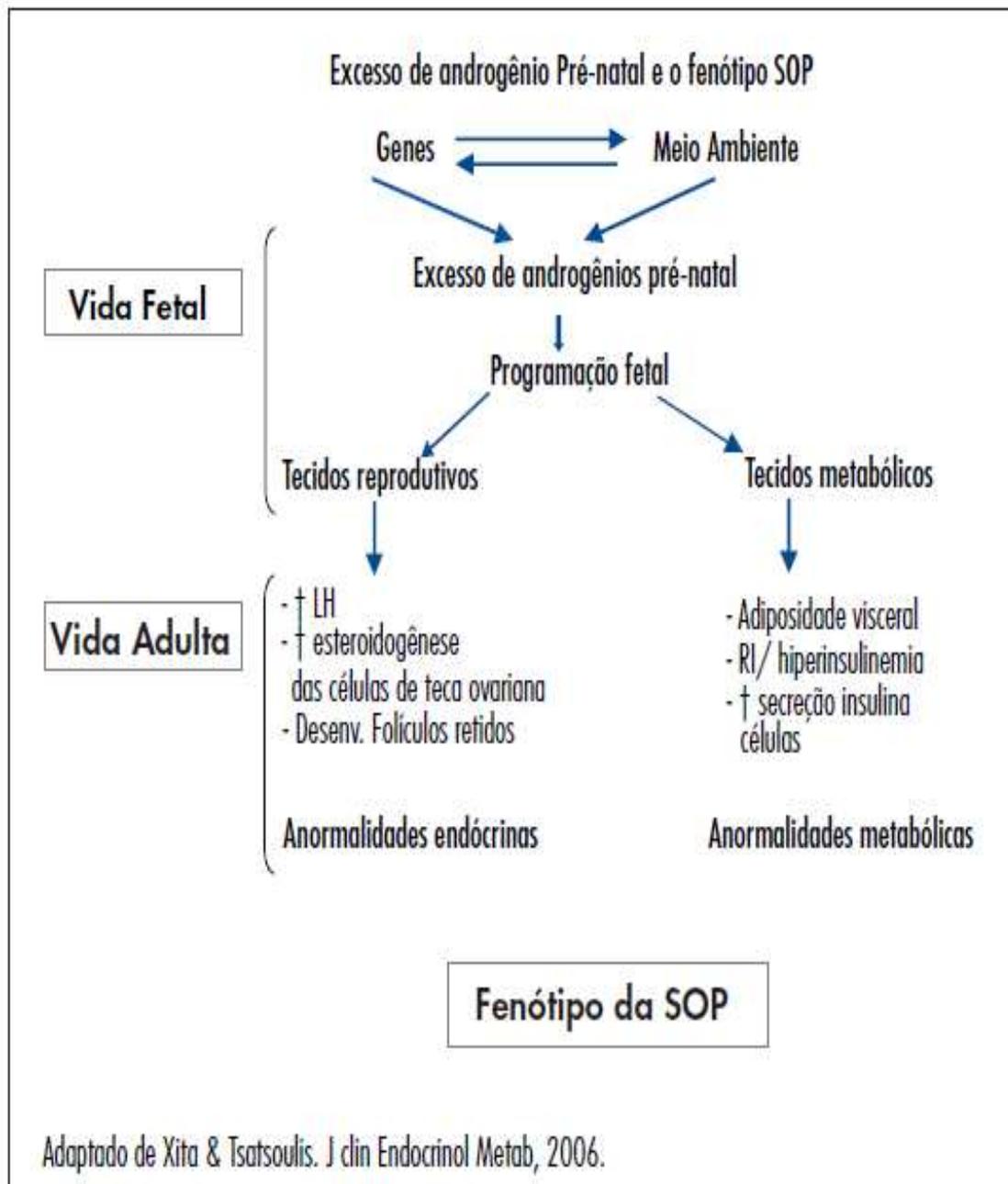


Figura 2. O fenótipo da Síndrome dos Ovários Policísticos depende da interação de fatores genéticos e ambientais tanto na vida fetal quanto na vida adulta (dos Reis, 1995).

A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória permanecem como os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP (DIAMANTIS-KANDARAKIS, 2006), e estes fatores fazem com que a SOP seja vista como uma doença de caráter metabólico com importantes repercussões em longo prazo, maior probabilidade de desenvolvimento de *diabetes mellitus*, síndrome metabólica e

doença cardiovascular, associados ao maior risco de desenvolvimento de doença coronariana nestas mulheres (TEEDE et al., 2006 ; TALBOLTT et al., 2004).

Ao mesmo tempo, cria-se um paradoxo, pois, enquanto na maioria dos órgãos alvo de ação da insulina observa-se um estado de resistência, no ovário ocorre um aumento de sensibilidade (BAILLARGEON, 2006; WU et al., 2003), com um maior estímulo à esteroidogênese, potencialização na produção androgênica e maior risco de desenvolvimento de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), quando essas mulheres são submetidas à estimulação ovariana controlada (WU et al., 2003).

Nas mulheres com SOP, a resposta à indução da ovulação nem sempre é adequada, variando de baixa resposta à hiperestimulação ovariana. Por se tratar de uma causa freqüente de infertilidade em nossa população, torna-se necessária a avaliação de opções terapêuticas que possibilitem modular essa resposta ovariana, o que continua sendo um desafio aos médicos e pesquisadores (BAILLARGEON, 2006).

A resistência insulínica associada à obesidade está relacionada com piores resultados no tratamento com indutores da ovulação em mulheres com SOP (MULDERS et al., 2003). São frequentemente observadas baixas taxas de gravidez, elevadas taxas de aborto, uso de maiores doses de gonadotrofinas, maior tendência à resposta multifolicular e maiores taxas de cancelamento do ciclo de indução da ovulação.

4.3.1 USO DA METFORMINA NA SOP

Nos casos em que não se consegue êxito com uso das recomendações como, modificação do estilo de vida das portadoras da doença com alteração na alimentação, se ambientando em uma alimentação saudável e na prática regular de exercícios, uma das opções terapêuticas seria o uso de agentes insulino-sensibilizantes, sendo a metformina a principal medicação deste grupo, com sua atuação no tratamento da infertilidade amplamente discutida nos últimos anos (COSTELLO, 2006).

4.4 HIRSUTISMO

O hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina. Pode ser manifestado como queixa isolada ou se acompanhar de outros sinais de hiperandrogenismo (acne, seborreia, alopecia), virilização (hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz), distúrbios menstruais e/ou infertilidade ou ainda alterações metabólicas (SPRITZER, 2002).

O hirsutismo deve ser diferenciado da hipertricose, pois decorre de etiologia diversa e o manejo clínico é distinto. A hipertricose é o crescimento uniforme de pelos velus, de textura fina, com distribuição em todo o corpo e que não é causada por um aumento na produção de androgênios, mas pode ser hereditária, ser ocasionada por ingestão de medicamentos ou ser decorrente de doenças metabólicas (hipotireoidismo ou doenças nutricionais como anorexia, desnutrição ou síndromes de má absorção) (SPRITZER, 2002).

A fisiopatologia do hirsutismo envolve, basicamente, a ação dos androgênios sobre a pele por meio de dois mecanismos: os níveis circulantes de androgênios e a sensibilidade cutânea a estes hormônios (OLIVEIRA et al., 2003).

Os androgênios promovem a conversão dos pelos velus (curtos e finos) em terminais na maioria das regiões dependentes de hormônios sexuais. A sensibilidade do tecido cutâneo aos androgênios envolve a presença e o grau de atividade de enzimas capazes de disponibilizar, ou não, metabólitos androgênicos mais ativos no interior do folículo pilo-sebáceo, como a 5- α redutase (MOWSZOWICZ et al.1983; SERAFINI et al, 1985) e, em menor proporção, a 17 β hidroxisteroide-desidrogenase (OLIVEIRA et al., 2003).

É importante salientar que concentrações elevadas de androgênios circulantes aumentam a atividade das 5- α redutase, agravando o hirsutismo. Da mesma forma, condições clínicas que alterem a produção hepática da proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG) interferem com os níveis de androgênios livres, que são aqueles biologicamente ativos, podendo ocasionar ou piorar o hirsutismo (MOWSZOWICZ et al.,1983).

Com base na fisiopatologia, portanto, o hirsutismo pode estar associado a uma ou mais das seguintes condições: excesso de androgênios produzido pelos

ovários e/ou adrenais; aumento na sensibilidade cutânea aos androgênios circulantes; outras situações que envolvam alterações secundárias no transporte e/ou metabolismo de androgênios (OLIVEIRA et al., 2003).

No primeiro caso, estão agrupados a SOP, hiperplasia adrenal congênita forma não-clássica (HAC-NC) ou de início tardio, a síndrome de Cushing e os tumores produtores de androgênios ovarianos ou adrenais. O segundo grupo corresponde ao hirsutismo dito “idiopático”, caracterizado por hirsutismo isolado, na presença de ciclos menstruais regulares e ovulatórios e androgênios normais. No terceiro grupo, outras situações como doenças da tireoide, hiperprolactinemia e uso de drogas (fenotiazinas, danazol, metirapona, ciclosporina, ácido valpróico, entre outras) podem levar secundariamente a um quadro de hirsutismo (SPRITZER, 2002; SPRITZER, 2006).

4.4.1 USO DA METFORMINA NO HIRSUTISMO

Na maioria dos casos de hirsutismo, as opções terapêuticas se fundamentam no diagnóstico etiológico e na identificação de riscos, prevenção e tratamento de comorbidades eventualmente associadas. Em termos gerais, são objetivos do tratamento: suprimir o excesso de androgênios, quando houver; bloquear a ação dos androgênios no folículo pilo-sebáceo; identificar pacientes com risco para distúrbios metabólicos e/ou de neoplasias do trato reprodutivo e proceder à prevenção primária e secundária destes (ROSENFELD, 2005).

O tratamento pode ser farmacológico e não-farmacológico, dependendo da gravidade e distribuição do hirsutismo, da sua etiologia, da expectativa e das preferências da paciente (SPRITZER, 2006).

Dependendo do quadro etiológico diagnosticado, medidas não-farmacológicas podem se sobressair no tratamento, como: métodos diretos de remoção de pelos que incluem o arrancamento e depilação, com cremes e ceras. O clareamento dos pelos também pode ser utilizado, especialmente nas pacientes com pele mais clara. Estes métodos não reduzem o crescimento do pelo. A utilização da eletrólise resulta em uma longa e gradual destruição do pelo. Com repetidos tratamentos é possível obter 15 a 50% de perda permanente (WAGNER, 1990).

Partindo para o tratamento farmacológico da doença, tem como principais opções de tratamento do hirsutismo incluem os anticoncepcionais orais (ACo) e os antiandrogênicos. Nos casos leves, a monoterapia com anticoncepcionais pode ser suficiente. Os anticoncepcionais tem ação antigonadotrófica, inibindo a secreção de androgênicos ovarianos, e aumentando a síntese hepática de SHBG, reduzindo as concentrações circulantes da testosterona bioativa (SPRITZER, 2002; SPRITZER, 2007).

Nas pacientes com SOP, portanto, esta é a primeira linha de tratamento, sendo também um agente de proteção endometrial (SPRITZER, 2002; ROSENFELD, 2005; PETITTI, 2003). É necessário prestar atenção, contudo, para aqueles casos em que possa haver contraindicação ao seu uso, como na hipertensão, hipertrigliceridemia e diabetes, entre outros (PETITTI, 2003).

Na impossibilidade de usar os anticoncepcionais, a metformina, um agente sensibilizador da ação da insulina, pode ser uma alternativa para o distúrbio menstrual e tratamento de comorbidades metabólicas. No entanto, não há evidências sobre um eventual efeito significativo sobre o hirsutismo. Além disso, é importante lembrar que, com o uso de metformina, pode ocorrer ovulação e gestação; assim, é fundamental garantir contracepção nesses casos (PETITTI, 2003).

4.5 OBESIDADE E O USO DA METFORMINA

As evidências mostraram através de vários estudos (VEGA, 2001; HAFFNER et al., 1992; LAAKSO et al., 1993; ZIMMET et al., 1999). que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de intolerância à glicose, diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular. O somatório, das doenças que poderão existir junto à obesidade, é alvo de novos estudos para tratamento farmacológico ou não mais eficaz clinicamente ao paciente obeso (VEGA, 2001).

O conhecimento atual que a obesidade central lança para os pacientes é especialmente predominante na população que possui grandes fatores de risco. Considerada como um dos principais componentes da síndrome metabólica estabeleceu a estreita relação fisiopatológica (DESPRES, 1993; ABATE et al., 1995) entre obesidade e resistência à insulina, cuja expressão resulta em uma menor

sensibilidade dos tecidos, especialmente o músculo e tecido adiposo, para a ação da insulina.

A hiperinsulinemia resultante é em si um fator de risco independente para doença condições cardiovasculares e aterosclerose, e que em obesos várias desordens do metabolismo, incluindo hiperleptinemia, a desregulação do adipócito com síntese aumentada triglicérides, aumento do colesterol-LDL e fator inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e diminuição do HDL (*high density lipoprotein*) no objetivo de que a obesidade pudesse ser bem mais evidenciada com as inúmeras formas de controle que podem existir para a doença (VEGA, 2001).

Vários agentes farmacológicos tem sido utilizados em pacientes obesos, em combinação com estilo de vida modificação (dieta e exercícios) para produzir perda de peso através da ação de diferentes mecanismos.

Foi amplamente divulgado que a metformina induz perda de peso em indivíduos com diabetes tipo 2 e não-diabéticos, em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos, evidenciou-se também que nos últimos pacientes também diminuiu no soro dos pacientes utilizados no teste, os níveis de insulina e de todos os hormônios que envolvem a obesidade, mais especificamente a leptina (ZIMMET et.al,1999).

O uso da metformina em pacientes obesos significativamente reduziu algumas complicações diabéticas micro e macrovasculares, estabelecendo que provavelmente o mecanismo pelo qual diminuição de complicações macrovasculares, é que a metformina reduz fatores aterogênicos de hiperinsulinemia (UKPDS, 1998), e um desses fatores que estão dentro da regulação do hormônio mais importantes do quesito obesidade, a leptina, é o hormônio PAI-1.

Estudos em não-diabéticos obesos têm mostrado que a metformina reduz peso, perímetro da cintura, relação cintura-quadril elevada, níveis séricos de insulina e leptina, e melhora perfil lipídico, com diminuição da pressão de LDL-colesterol e sangue, mostrando apenas ligeiras perturbações gastrointestinais como efeitos secundários, mas sem induzir os indícios da presença de fatores que possam desencadear, de fato, o início rápido e brusco de uma hipoglicemia (ZIMMET et al., 1999).

As recomendações de tratamento para o uso de metformina em obesos não diabéticos, é que se aceita-se agora que a metformina é um medicamento eficaz e

seguro, não só com a finalidade de perder peso, mas pode ser útil na prevenção clínica, ótima e eficaz, de formas primária e secundária da *Diabetes mellitus* tipo 2 e doença que indiquem possibilidades de complicações inerentes ao quadro cardiovascular em pacientes obesos, não diabéticos e intolerantes hiperinsulinêmicos, com tolerância à glicose ou não (ZIMMET et al., 1999).

4.6 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é o transtorno metabólico mais comum da atualidade. Também conhecida como síndrome de resistência à insulina, é caracterizada por alterações do metabolismo dos carboidratos, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, sendo a maior responsável por eventos cardiovasculares (MATOS et al., 2003).

As tabelas 1 e 2 são um guia mais específico para que sejam explicitadas as diferenças da síndrome metabólica. As definições mais utilizadas para a síndrome metabólica são as propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina, pelo *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP / ATP III) e pela Sociedade Americana de Endocrinologia. Em estudos retrospectivos, a definição da OMS é a mais utilizada como instrumento de pesquisa e a NCEP / ATP III como instrumento para a prática clínica (tabelas 1 e 2) (ECKEL et al., 2005; MAKSHIDA et al., 2005; PICON et al., 2006).

Em 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) reformulou o sistema de classificação da NCEP/ATP III, apresentando critérios mais estritos para o diagnóstico de SM. Houve uma redução no ponto de corte para a cintura, que passou a ser > 94 cm nos homens e > 80 cm nas mulheres, e também no ponto de corte para a glicemia que passou a ser > 100 mg/dl (PIMENTA et al., 2007).

A incidência da síndrome metabólica varia de acordo com os critérios utilizados e a população estudada, sendo descritas taxas entre 12,4% e 28,5% em homens e de 10,7% e 40,5% em mulheres (ECKEL et al., 2005).

Tabela 1. Comparações entre as definições da síndrome metabólica

OMS, 1999	Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina	NCEP/ATP III, 2001
<p>Diabetes ou intolerância à glicose ou resistência à insulina</p> <p>Dois ou mais critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidade: IMC >30 ou relação cintura/quadril > 0,9 (homens), >0,85 (mulheres) 2. Dislipidemia: triglicerídeos >150 mg/dl ou HDL <35 mg/dl (homem), <39 mg/dl (mulher) 3. HAS > 140/90 mmHg; 4. Microalbuminúria > 20 µg/min 	<p>Resistência à insulina</p> <p>Dois ou mais critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidade central: circunferência abdominal > 94cm (homem) ou 80 > (mulher) 2. Dislipidemias: triglicerídeos > 150 mg/dl ou HDL < 39 mg/dl 3. HAS > 140/90 mmHg e/ou uso de anti-hipertensivo 4. Glicose plasmática > 110 mg/dl 	<p>Três ou mais critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidade central: circunferência abdominal > 102 cm (homem) ou 88 cm > (mulher) 2. Triglicerídeos > 150 mg/dl 3. HDL < 40 mg/dl (homem) ou 50 mg/dl (mulher) 4. HAS > 135/85 mmHg; 5. Glicose plasmática > 110 mg/dl

*OMS = Organização Mundial de Saúde; IMC = Índice de massa corporal; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; HDL= Lipoproteína de alta densidade

Tabela 2. Critérios clínicos para o diagnóstico da Síndrome Metabólica da Sociedade Americana de Endocrinologia

Fatores de Risco
1. Sobrepeso / Obesidade : IMC > 25
2. Triglicérides > 150 mg/dl
3. HDL – colesterol: Homens < 40 mg/dl Mulheres < 50 mg/dl
4. Pressão arterial > 130/85 mmHg
5. Glicemia de jejum > 110mg/dl ou glicemia > 140 mg/dl no teste oral de intolerância à glicose

A presença da síndrome metabólica aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus e doença cardiovascular. Essa última associação aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes (ECKEL et al., 2005; KAPOOR et al., 2006).

A anormalidade central associada à síndrome metabólica parece ser a resistência dos tecidos periféricos à insulina, a qual pode ser definida como um estado de resposta biológica subnormal às concentrações circulantes de insulina (LIVINGSTONE e COLLISON, 2002; CARVALHEIRA e SAAD, 2006). As alterações metabólicas encontradas nessa síndrome interferem nos diferentes eixos neuroendócrinos controlados pelo hipotálamo e pela hipófise.

4.6.1 Hipogonadismo masculino e suas consequências

A síndrome metabólica relacionada a alterações no eixo gonadotrófico tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (LIMA et al., 2000a; MATOS et al., 2003). Baixas concentrações de andrógenos são associadas a vários componentes da síndrome metabólica, incluindo, doença arterial coronariana, dislipidemia, obesidade visceral, hipertensão e estado pró – trombótico (KAPOOR et al., 2005).

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade atualmente no mundo. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento estão incluídos dentre os componentes da síndrome metabólica (KAPOOR et al., 2005; ARNLOV et al., 2006).

O sexo masculino é fator de risco independente para doença cardiovascular, uma vez que o risco de infarto do miocárdio é seis vezes maior em homens se comparados com mulheres na pré-menopausa da mesma idade. Tal evidência fortalece a hipótese de que os esteróides sexuais estão envolvidos no processo de aterosclerose (ARNLOV et al., 2006).

Todavia, os dados sobre a correlação entre hormônios sexuais e risco cardiovascular são controversos. A expressão de receptores de andrógenos e estrógenos nas artérias coronárias sugere que esteróides sexuais podem influenciar no processo aterosclerótico em homens. Dados demonstraram que baixas concentrações de testosterona promovem progressão da aterosclerose subclínica e elevação da doença cardiovascular (ARNLOV et al., 2006).

4.6.1.1 Tratamento do hipogonadotrofismo associado à síndrome metabólica

Diante da compreensão de alguns dos mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento do hipogonadismo na síndrome metabólica, medidas terapêuticas vêm sendo propostas para a resolução dessa afecção: a redução do peso corporal, a reposição de testosterona, o uso de sensibilizadores de insulina e o tratamento do hiperestrogenismo.

Alguns estudos foram realizados a fim de ser calculado efeito da perda de peso após seis meses de dieta hipocalórica e uso de dexfenfluramina em homens obesos e notaram que houve um aumento significativo das concentrações de LH, testosterona total e livre concomitante à queda da concentração de insulina. Além disso, observaram que o aumento das concentrações de testosterona foi menor no grupo de homens com IMC maior que 35 se comparados com aqueles portadores de obesidade leve (IMC menor que 35). Tal fato poderia ser explicado pela concentração sérica mais baixa e menor amplitude dos pulsos de LH observados principalmente em homens com obesidade severa (LIMA et al., 2000b)

4.6.1.1.1 Uso da metformina quanto ao hipogonadismo masculino

Há poucos estudos publicados a respeito do tratamento do hipogonadismo associado à síndrome metabólica utilizando - se à metformina

As duas classes de drogas que se enquadram nesta categoria são as biguanidas, representadas pela metformina e as tiazolidinedionas, representadas pela troglitazona (retirada do mercado, devido à hepatotoxicidade), rosiglitazona e pioglitazona (VILAR et al., 2006; GRENSPAN, 2005; GARDNER, 2006).

A metformina age inibindo a neoglicogênese, melhora a sensibilidade à insulina e reduz o *turnover* de glicose no leito esplâncnico. Na célula aumenta a atividade da tirosinaquinase do receptor da insulina, estimulando a translocação do GLUT-4 e a atividade do glicogênio-sintetase, e parece ter a capacidade de aumentar as concentrações de GLP-1 (glucagon – like peptide - 1), o qual é um estimulador endógeno da secreção de insulina (VILAR et al., 2006b).

OZATA et al. (2001) avaliaram o efeito da combinação entre dieta hipocalórica e metformina na dose: 850mg (três vezes ao dia), por três meses, em 20 homens obesos com diabetes mellitos tipo 2 e 20 homens obesos sem diabetes. Os autores observaram a diminuição do IMC, circunferência da cintura e do quadril e da testosterona total em ambos os grupos. Porém, a diminuição da testosterona livre ocorreu apenas no grupo dos não diabéticos.

Posteriormente, SHEGEM et al. (2002) avaliaram o efeito, a curto prazo, da metformina sobre as concentrações de andrógenos de 12 homens normais. Observaram que houve redução das concentrações de testosterona total, livre e da 17-OH-progesterona com aumento significativo da SHBG. No entanto, em 2004 o mesmo grupo avaliou o efeito da metformina em 15 homens diabéticos por curto período de tempo e detectaram redução da glicemia e da hemoglobina glicosilada, aumento da 17-OH-progesterona, mas sem alterações nas concentrações de gonadotrofinas, testosterona total e livre, SHBG, SDHEA e insulina (SHEGEM et al., 2004).

4.7 FARMACOGENÉTICA E METFORMINA: DE ONDE VEM E PARA ONDE VAI?

No início do século XX os pioneiros estudiosos propuseram que medicamentos sofrem biotransformação da mesma maneira que substratos endógenos e que defeitos nestas rotas poderiam alterar sua concentração e ação (GARROD, 2002). Entretanto, somente em 1957 foi documentado pela primeira vez o conceito de que defeitos herdados no metabolismo de fármacos podiam explicar as diferenças individuais na resposta farmacológica (MOTULSKY, 1957). Dois anos depois, Friedrich Vogel cunhou o termo 'farmacogenética'.

A partir da década de 90, com o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano, maiores subsídios começaram a ser fornecidos para o estabelecimento desta nova área. Hoje, 23 milhões de *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) são estimados no nosso genoma, além de milhares de inserções, deleções, e VNTRs (*variable number of tandem repeat polymorphisms*) (BROCKMULLER, 2008). A ideia de que muitos desses podem estar envolvidos com a resposta a medicamentos tem resultado em várias associações entre polimorfismos em genes que codificam enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras ou receptores com diferenças na resposta a muitos fármacos (GARROD, 2002).

De um modo geral, a farmacogenética representa o estudo da resposta farmacológica do indivíduo segundo o genótipo, tanto no que diz respeito à eficácia como a efeitos adversos (WEINSHILBOUM, 2003). Essa abordagem envolve a análise de genes individuais denominados 'candidatos', os quais são selecionados para estudo a partir do conhecimento prévio de alvos ou caminhos metabólicos do fármaco utilizado. Como o efeito de um medicamento é determinado pela ação de vários genes, a farmacogenética ultimamente tem se empenhado em desenvolver modelos poligênicos capazes de prever a resposta farmacológica e toxicidade em pacientes individuais (GARROD, 2002).

No futuro, a farmacogenética, aliada às ferramentas de biologia molecular, bioinformática e bioestatística, poderá mudar de forma significativa a conduta terapêutica para várias doenças. O tratamento do DM2 com metformina é um bom exemplo de aplicação clínica para essa área.

4.7.1 Farmacogenética da metformina

A resposta terapêutica à metformina é determinada pela atuação de produtos protéicos de vários genes e, devido a isso, a farmacogenética dessa droga ainda está dando os primeiros passos. Cabe ressaltar que o número de trabalhos que avaliaram o papel de genes candidatos sobre a eficácia terapêutica da metformina é pequeno na literatura mundial e que não há, até o momento, resultados publicados de investigações que avaliaram populações do continente latino-americano (SHIKATA et al., 2007).

A seguir, alguns exemplos de genes que tiveram *Single Nucleotide Polimorphysm* (SNPs) avaliados.

4.7.1.1 O gene *SLC22A1* (codificante da proteína OCT1)

O gene *SLC22A1* (geneID: 6580) está localizado no cromossomo 6q26 e codifica a proteína OCT1, a qual tem 544 aminoácidos. Em humanos, o transportador OCT1 é expresso primariamente no fígado, onde é responsável pela entrada de cátions orgânicos no hepatócito (SHIKATA et al., 2007).

SHIKATA et al. (SHIKATA et al., 2007) avaliaram variações no gene *SLC22A1* em 24 respondedores e nove não respondedores ao tratamento crônico com metformina. Nenhuma diferença notável nas frequências das variações genéticas foi observada entre os dois grupos. Alguns autores mostraram que as trocas de aminoácidos R61C, G401S e G465R e a variação M420del são associadas com significativa diminuição na resposta à metformina em indivíduos saudáveis submetidos a um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (SHU et al., 2003).

Essas variantes também influenciam na concentração plasmática de metformina (S). BECKER et al. (BECKER et al., 2009) avaliaram o efeito de 11 SNPs nesse gene sobre a resposta à metformina em holandeses diabéticos, entretanto, somente para o polimorfismo rs622342 (a/c) foram encontradas diferenças entre os genótipos (BECKER et al., 2009). Uma interação entre esse SNP e a variante rs2289669 do gene *SLC47A2*, o qual codifica a proteína MATE1 também já foi observada.

As variantes M420del, R61C, G401S e G465R foram significativamente associadas com diferenças na depuração renal de metformina após uma análise do

efeito combinado dos alelos de risco. Zhou et al., 2004 recentemente mostraram que as variantes R61C e M420del não afetam a redução da HbA1c, a chance de alcançar o alvo de tratamento (HbA1c <7%) ou o risco de falha da monoterapia com metformina.

4.7.1.2 O gene SLC22A2 (codificante da proteína OCT2)

O gene *SLC22A2* (geneID: 6582) está localizado no cromossomo 6q26 e codifica o transportador OCT2 (NM_003058.3; NP_003049.2). O OCT2 é uma proteína integral de membrana, encontrada primariamente nos rins, e está envolvida na excreção de cátions orgânicos, como a metformina (SHIKATA et al., 2000; BECKER et al., 2009). Avaliaram, ainda, variações no gene *SLC22A2* entre respondedores e não respondedores ao tratamento crônico com metformina. Nenhuma diferença significativa nas frequências das variações genéticas entre os dois grupos foi detectada.

TZVETKOV et al., 2009 também avaliaram a influência de SNPs nesse gene em indivíduos não diabéticos. Nenhuma diferença significativa na depuração renal de metformina foi detectada entre os genótipos para os 14 polimorfismos avaliados.

Por outro lado, WANG et al, 2008 mostraram que o SNP A270S, além de influenciar o *clearance* de metformina, interage com a cimetidina, um fármaco que altera a excreção de metformina, pois também é substrato do OCT2.

4.7.1.3 O gene SLC47A1 (codificante da proteína MATE1)

O gene *SLC47A1* (geneID:55244) está localizado no cromossomo 17p11.2 e codifica a proteína MATE1, a qual possui 570 aminoácidos (NM_018242.2; NP_060712.2). Essa proteína está localizada na membrana biliar dos hepatócitos e na borda em escova do epitélio renal e está envolvida na etapa final da excreção de metformina na bile e urina. (BECKER et al., 2009) encontraram uma associação entre o polimorfismo rs2289669 (g/a) e o efeito antihiperlicemiante da metformina somente quando avaliaram a interação com o polimorfismo rs622342 (a/c) do gene *SLC22A1*.

Já TZVETKOV et al., 2009 não detectaram diferenças significativas na depuração renal de metformina entre os genótipos desses polimorfismos.

4.7.1.4 O gene TCF7L2 (codificante da proteína TCF4)

O gene *TCF7L2* (gene ID: 6934) está localizado no cromossomo 10q25.3 e consiste de 14 exons e 13 introns, o qual codifica uma proteína com 602 aminoácidos (NM_001146274.1; NP_001139746.1). O produto desse gene é um fator de transcrição que tem uma função chave na via de sinalização Wnt (Wingless-type), e está envolvido na patogênese do DM2. Pearson et al. avaliaram os efeitos dos polimorfismos rs1255372 e rs7903146 no tratamento com metformina. Nenhuma diferença significativa entre genótipos foi encontrada (TZVETKOV et al, 2009).

4.7.1.5 O gene ABCC8 (codificante da proteína SUR1)

O gene *ABCC8* (geneID: 6833) está localizado no cromossomo 11p15.1 e codifica uma proteína com 1.581 aminoácidos (NM_000352.3, NP_000343.2). O *ABCC8* tem 39 exons espalhados por 100kb de DNA genômico e o seu produto protéico, a subunidade SUR1 dos canais de K⁺ ATP-sensíveis (KATP), é essencial para o processo de secreção de insulina.

A proteína SUR1 é um membro da superfamília ABC (*ATP-binding cassette*) e da subfamília MRP (*multidrug resistance-associated protein subfamily*) e polimorfismos no seu gene têm sido associados com DM2 (58-60) (TZVETKOV et al, 2009)..

Em relação à metformina, FLOREZ et al., 2005 mostraram que indivíduos com tolerância reduzida à glicose portadores do alelo 1369A (variação A1369S) foram menos protegidos contra a progressão para DM2 durante o tratamento de um ano com esse fármaco.

4.7.1.6 O gene KCNJ11 (codificante da proteína Kir6.2)

O gene *KCNJ11* (geneID: 3767) também está localizado no cromossomo 11p15.1 e consiste em um único exon que codifica uma proteína integral de membrana com 390 aminoácidos (NM_000525.3, NP_000516.3), que pertence à família *inwardly rectifying potassium channel*. Essa proteína se encontra associada com o receptor de sulfonilureia 1 (SUR1), formando o poro do canal KATP. mostraram que indivíduos com tolerância reduzida à glicose portadores do alelo K (variante E23K) estão menos protegidos contra a progressão para DM2 durante o

tratamento de um ano com metformina. Esses resultados foram idênticos para os portadores do alelo 1369A no gene *ABCC8* devido ao forte desequilíbrio de ligação entre os dois polimorfismos (FLOREZ et al, 2005).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão de literatura analisamos inúmeros artigos, onde grande parte, 71% atenderam fielmente aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. A maior parte das pesquisas que compuseram a amostra não foi apenas referente à metformina em si, mas à patologias diversas, incompatibilidades, fisiologia humana, entre outras vertentes.

A seguir está apresentado um panorama dos artigos avaliados, antes de ser procedida a uma análise individual. Dentre os artigos incluídos na revisão de literatura, a maioria precisou de bases farmacológicas de diversos setores a fim de realizar o seus estudos, o que contribui ainda mais na função em que o farmacêutico precisa exercer, de profissional holístico, desde uma visão técnica sobre o assunto até o seu lado mais humanístico para cuidar dos pacientes, e mostrar o quão a categoria é imprescindível.

Dos artigos avaliados, 89% não houve estudos desenvolvidos em instituições hospitalares, só em centros de pesquisa e em universidades. Constatou-se também que mais de 55% das pesquisas foram realizadas em instituições americanas, 29% em instituições europeias, e 10% em centros brasileiros. Algumas foram realizadas de forma multicêntrica e em uma não se conseguiu delimitar a indicação da instituição sede.

Em relação ao tipo de revista, nas quais foram publicados os artigos incluídos na revisão, 47% dos artigos analisados foram publicados em jornais e arquivos de endocrinologia, 22% dos artigos em arquivos de farmacologia, 20% em periódicos de clínica médica e o restante em outros tipos de revistas.

Quanto ao tipo de delineamento de pesquisa dos artigos avaliados, foram evidenciadas na amostra: revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados controlados, estudos com delineamento de pesquisa experimental e uma revisão integrativa; e revisões baseadas em evidências.

Baseando-se nas pesquisas de palavras-chave como metformina, *metformin*, mecanismo de ação, *Diabetes mellitus*, Síndrome dos Ovários Policísticos, Hirsutismo, farmacogenética encontraram-se muitas discussões sobre o assunto. A construção começou desde BAILEY em 1989, um dos autores mais clássicos sobre

metformina passando por WISOWSKI em 2003, até ZANG em 2004, outro autor pertencente à assuntos mais específicos sobre os caminhos e perspectivas que a metformina está envolvida. Sem muitas controvérsias, a metformina é considerada o antidiabético mais prescrito do mundo em termos de proporções desde a década de 1980 e poderá continuar, até que não venha novos estudos e desbanque esse medicamento. Até mais ou menos o ano de 2030 numa projeção de pandemia do *Diabetes mellitus*, a doença se encaminha para ser um dos grandes problemas de saúde pública no mundo.

Os mesmos autores com auxílio de seus colaboradores, membros da *American Diabetes Association (ADA)* e *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* que atentam para conceitos e o futuro do uso da metformina, também sugerem que toda a farmacologia do medicamento também pode ser atribuída ao perfil genético do paciente já que as respostas interindividuais são diferentes. Nesse intuito, nem todas as pessoas acompanhadas pelo tratamento farmacoterapêutico possuem o mesmo grau de comprometimento com as patologias associadas, quebrando o paradigma dos autores ao afirmarem que o antidiabético oral de primeira escolha é a metformina.

A contribuição do farmacêutico nesse momento é de suma importância a fim de que o auxílio integral ao paciente seja realizado, como na escolha do medicamento, reforçando a revisão dos sintomas por sistemas, estilo de vida desde a alimentação ao uso de tabaco e álcool, outros medicamentos utilizados, com o intuito de minimizar os problemas ou até mesmo de curar o paciente.

Segundo o registro da metformina na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as ações da metformina são de reduzir a hiperglicemia no tratamento do *Diabetes mellitus* do tipo 2, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfoniluréias); do tratamento do *Diabetes mellitus* do tipo 1, dependente de insulina: com complemento da insulino terapia em casos de diabetes instável ou insulino resistente e também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos. O registro brasileiro já não entra em conformidade com alguns autores, como ZIMMET, 2003; SHEGEN, 2002; MATOS, 2003, que já indicam e comprovam clinicamente, mesmo em pequena escala, que a síndrome metabólica, a obesidade e o hirsutismo também são tratados

com a metformina, mesmo sendo tratado algumas vezes, como terapia auxiliar ou secundária.

Acontecem alguns processos de discussão de alguns autores no sentido de mostrar evidências clínicas em causas associadas às doenças tratadas pela metformina. Temos, então, as visões sobre colesterol total e suas frações, que pelo autor, RAINS, 1989, há uma redução significativa na taxa de colesterol do *Low Density Lipoprotein* (LDL) e discreto aumento na taxa de *High Density Lipoprotein* HDL, seguindo o que o registro do medicamento na ANVISA também segue esses autores, o que já contraria os autores MARCHETT et al., 1998; HAUPT et al., 1991 que afirma que não decréscimo de taxas do colesterol a níveis séricos.

Em estudos atuais, confirma-se, de fato, com o registro na ANVISA, a visão de diminuição dos níveis séricos de glicose constatando-se a partir de revisão segundo as evidências. O estudo intitulado *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) estabeleceu os benefícios em longo prazo de um controle intensivo da glicose sanguínea no *Diabetes mellitus* do tipo 2. A análise dos resultados para pacientes obesos tratados com metformina após fracasso de dieta mostrou:

1. uma redução significativa de um risco absoluto de qualquer complicação relacionada a Diabetes no grupo tratado com metformina (29,8 eventos/ 1000 pacientes-anos) em comparação a dieta isolada (43,3 eventos/ 1000 pacientes-ano), $p= 0.0023$, e em comparação aos grupos de sulfoniluréia combinada e de monoterapia com insulina (40.1 eventos/ 1000 pacientes-anos), $p= 0.0034$;
2. uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao Diabetes: metformina 7.5 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 12.7 eventos-pacientes-anos, $p= 0.017$;
3. uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade em geral: metformina 13.5 eventos/ 1000 pacientes-anos em comparação com dieta isolada 20.6 eventos/ 1000 pacientes-anos ($p= 0.011$), e em comparação com grupos de sulfoniluréia combinada e de monoterapia de insulina 18.9 eventos / 1000 pacientes-anos ($p= 0.021$);

4. uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/ 100 pacientes-anos, dieta isolada 18 eventos/ 1000 pacientes-anos (p= 0.01).

Para metformina utilizada como terapia de segunda linha, em combinação com sulfoniluréia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. Em *Diabetes mellitus* tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido, o que demonstra mais ainda que a prescrição em maior parte da metformina é ligada a *Diabetes mellitus* tipo 2, confirmando os autores que aplicam a tese que a metformina é o antidiabético oral mais escolhido para esse tipo de diabetes.

Então, segundo os estudos da UKPDS, confirma-se a tamanha importância da metformina para a redução significativa de, por exemplo, complicações que possam surgir depois do diagnóstico de Diabetes no paciente, quando comparado a outros esquemas terapêuticos que possuem outros antidiabéticos orais; mortalidade em riscos absolutos ao *Diabetes mellitus*, quando comparado a grupos com dieta isolada; como também do risco de infarto do miocárdio. Todos esses fatores associados ao Diabetes sendo reduzidos tem por consequência, a diminuição em si das complicações e mortalidade inerentes à patologia.

Quanto à sua farmacocinética também existem alguns entraves a serem esclarecidos, como exemplo, nos quesitos absorção e eliminação. TUCKER, 1981 afirma que apenas 70% da metformina é absorvida e que comumente é eliminada também pelas fezes em quantidade de 30% do total enquanto o registro do medicamento pela ANVISA afirma que a absorção é de praticamente de 90% do composto com eliminação feita praticamente pela via urinária, inalterada e de forma rápida, o que podemos constatar que essa diferença pode ser significativa para o paciente que requer do medicamento uma concentração mais específica, já que o medicamento é contraindicado para pacientes que sofrem de insuficiência renal, o que pode ser uma das complicações do DM.

Quando fala-se em mecanismo de ação, as ações convergentes dos autores superam as ações divergentes. No sentido de efeito, autores como HUNDAL et al., (2000); BOSI, (2009), e o bulário do setor de medicamentos da ANVISA, afirmam

que os efeitos antihiperlipemiantes da metformina consiste na redução da gliconeogênese hepática diminuindo, de fato, a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo. A principal corrente que permeia todas essas ações é a proteína ativada por quinase (AMPK), conforme praticamente 100% dos autores que trabalham com o mecanismo de ação molecular da metformina.

Muitos dos autores, representados por HARDIE, (2003) e CARLING, (2004), têm como premissa que o papel da AMPK é a base imprescindível para a manutenção do equilíbrio homeostático do organismo. Depois de mais 70 anos que a metformina entrou no mercado é que começou a se criar a identidade da AMPK para relacionar suas ações dentro do campo do *Diabetes mellitus*, inicialmente, e à SOP mais recentemente.

Atestam-se, então, algumas formas de regulação da AMPK pela cascata de ativação, e uma das formas que pode se discutir, é o exercício físico. Com o exercício físico, auxiliado pela metformina, a atividade enzimática da AMPK pode ser aumentada, o que contribui para um menor risco de complicações físicas, pois, já foi comprovado que a atividade da enzima é aumentada por atividade física. Explica-se que quando a AMPK é ativada ela exerce efeitos no metabolismo dos lipídeos e, principalmente da glicose.

Mas, então, como proceder com pacientes diabéticos tipo 2 e obesos mórbidos, muitas vezes impossibilitados de praticarem atividades físicas? A pergunta poderia ser fácil de respondida se a metformina tivesse sinalização celular a fim de completar sua ação sozinha de forma completa, mas segundo ZANG (2004), não é bem assim que funciona, se comportando de forma contrária com pesquisadores mais conservadores para o assunto.

O que se percebe é que quando a AMPK é ativada segundo alguns autores como HARDIE (2003); ZHOU (2001); WINDER (1999) tem como objetivo de reforçar o desligamento de funções metabólicas que consomem ATP (vias anabólicas de oxidação de síntese de colesterol) e começa o processo de ligar as vias metabólicas que produzam ATP (vias catabólicas de oxidação de glicose). Mas, como haverá perfil de redução lipídica se houve a diminuição das funções metabólicas para oxidar o colesterol? Os autores se contradizem para tentar construir um perfil de eficácia ótima da metformina, por exemplo.

Por que, então? ZANG et al. 2004, mostraram que a ativação da AMPK é necessária para que a metformina exerça seus efeitos de redução do perfil lipídico. Mas como se as vias anabólicas de oxidação de glicose estão diminuídas pela mesma ativação da AMPK? O que se pode concluir, é que essas vias não sejam 100% desligadas, por uma porcentagem mínima elas continuem funcionando e deem os resultados comentados pelos autores.

MUSI et al. 2003, construíram uma tese que pudesse aliar todas as funções da AMPK, a fim de descobrir quais as reais relações entre AMPK e metformina, já que eles relataram que 70% da captação da glicose é feita pelos músculos esqueléticos. Com ajuda dos estudos de CARLING (2004), mesmo com linhas de pensamentos diferentes pôde-se perceber que metformina seja capaz de ativar a AMPK em diversos tecidos do corpo humano, mas com mecanismos intermediários pouco elucidados, o que já compromete um aprofundamento de estudos na cascata de ativação dessa enzima.

O que se pode compreender das relações entre AMPK e metformina segundo os resultados dos autores é que independentemente de exercício físico, a metformina pode sim ativar a cascata da AMPK, mesmo com força menor, e com isso, aumenta-se o poder de captação da glicose pelos músculos esqueléticos. A atuação da metformina é tão significativa que segundo OWEN (2003) e confirmada por ZHENG (2001) que as sinalizações pós-exercícios ainda continuam para mais captação de glicose, mediada pela insulina, da circulação.

Algumas divergências ainda continuam permeando o mundo do mecanismo de ação da metformina. Mesmo já se sabendo que metformina e AMPK estão intrinsecamente ligados, SCHIMMACK (2006), ainda acredita que as pesquisas podem avançar para achar o principal fator de ligação, já que o mesmo acredita que o AMPK pode não ter o papel principal para captação de glicose.

MUSI et al. (2003) ainda relutam com a relação ATP – fosfocreatina muscular já que eles acreditam que há redução quando pacientes diabéticos tipo 2 estão sendo tratadas pelo medicamento enquanto FRYER e cols. demonstram *in vitro* que não há redução nessa relação a nível muscular.

Utilizando ainda dos conceitos dos autores sobre o mecanismo de ação da metformina como, por exemplo, HARDIE, (2003) e CARLING, (2004), afirmam que um dos principais hormônios que regulam a atividade da AMPK é a leptina,

considerado como “hormônio da obesidade”. Então por que tanta resistência em dizer que a associação entre metformina e obesidade é, de fato, errada do ponto de vista clínico?

Algumas respostas podem ser lançadas como o acesso fácil ao medicamento em postos de saúde, farmácias e drogarias. Como a obesidade, é considerado um problema de saúde pública a nível mundial, as pessoas ao vivenciarem com as notícias de que o medicamento também é indicado para outras patologias diferentes das indicadas inicialmente, seria um turbilhão de possibilidades para que a consecução da metformina fosse realizada com mais frequência do que o usual. É claro que haveria mais chances de controlar a obesidade, mas até que ponto o uso indiscriminado, como acontece com os anorexígenos hoje, teria controle?

Outro tipo de situação para responder as questões relacionadas é a de que as evidências clínicas sobre a eficácia real da metformina sobre a obesidade e síndrome metabólica já são significativas, mesmo embora poucos estudos clínicos relacionados, diante todas as informações que são apresentadas. Os confrontos nessa área são ferrenhos a tal ponto de não seguirem linha exata sobre o assunto.

LORD et al. (2003), com o objetivo de estabelecer se a metformina tem ação significativa de redução da gordura visceral e outros parâmetros metabólicos, utilizou de estudo com 40 mulheres que receberam metformina 1500mg/dia durante três meses. Concluíram que a metformina não tem efeito clínico significativo para reduzir a gordura visceral, embora tenha efeito benéfico no perfil lipídico e que o ensaio corrobora as crescentes evidências de que a metformina não é droga emagrecedora, sugerindo que a metformina possa ter papel adjuvante na modificação do estilo de vida, mas não substituto.

Outros estudos, mais elaborados, ainda não apontam a eficácia ideal para metformina quando utilizada para obesidade e síndrome metabólica. Essa afirmativa pode ser baseada quando LEVRI et al. fizeram uma revisão sistemática. Os critérios de inclusão foram índice de massa corpórea maior que 25 k/m², relação cintura-quadril maior que 0,8, uso da metformina e idade superior a 18 anos. Foram critérios de exclusão a presença de diabetes ou de SOP, infecção pelo HIV ou o uso concomitante de drogas antipsicóticas.

Os autores concluíram que existem evidências insuficientes para a utilização da metformina em indivíduos adultos com índice de massa corpórea maior que 25

k/m² e que não sofram de diabetes ou SOP, mas sugerem que novos trabalhos sejam realizados para responder a esta questão.

Mostrando estudos contrários à tese anterior, o periódico *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* publicou estudo que investigou se a terapia com metformina de liberação prolongada por 48 semanas é capaz de reduzir o índice de massa corporal (IMC) de adolescentes obesos. A amostra consistiu em adolescentes obesos (IMC com percentil 95%), com 13-18 anos, divididos aleatoriamente para receber a intervenção (n = 39) ou placebo (AP&A, 2010).

Quando passamos a procurar novos alvos para a metformina, encontramos a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A maior parte dos trabalhos, assim como diversas revisões sistemáticas, é favorável à utilização da metformina no tratamento da SOP. No entanto, as revisões sistemáticas sobre o tema quase sempre têm pouco poder estatístico e grande heterogeneidade, o que as torna inconclusivas. Será improvável conter a disseminação da utilização empírica da medicação no tratamento desta endocrinopatia.

É preciso ter cautela, sobretudo na utilização desta droga durante a gravidez ou em tempo prolongado para evitar as possíveis complicações tardias da SOP, até que novas revisões sistemáticas baseadas em trabalhos randomizados bem desenhados e com grande número de participantes sejam realizados, principalmente estudos multicêntricos, para aumentar o poder estatístico e evitar a heterogeneidade.

Mas as controvérsias, discussões e os confrontos entre os autores começaram a aparecer com uma frequência acima do esperado. Podemos comentar com a relação do trabalho de VELASQUES et al. (1994) e SABINO et al (2001). Quando analisamos as evidências dos trabalhos do primeiro autor, o primeiro trabalho a utilizar a metformina no tratamento da SOP, a relação entre metformina e androgenia passou a ser ainda mais controversa.

No trabalho de VELASQUES et al. (2001), foram estudadas 28 mulheres com SOP que receberam metformina 1.500 mg/dia durante oito semanas, comparando-se os níveis de androgênios antes e depois do tratamento. Houve diminuição da testosterona total (p=0,0004), da testosterona livre (p=0,0001), da androstenediona (p=0,002) e do sulfato de deidroepiandrosterona (p=0,006) com aumento da

globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) ($p=0,04$). (Velasques, et al, 1994).

Mais recentemente, em 2001, SABINO et al. avaliaram mulheres com SOP que fizeram uso de metformina, 1.700 mg/dia ou placebo durante três meses e verificaram que, apesar de ter havido redução dos níveis de androgênios, não foi significativa. O que pelo estudo mesmo com doses mais altas de metformina sendo administrada nas pacientes, os efeitos clínicos não são significativos, e a terapia farmacológica não é a mais indicada para a SOP.

Pode-se relatar então que a dose não é a questão mais central da escolha do medicamento já que LORD et al. (2006), estudando 40 mulheres com SOP randomizadas para utilizarem ou a metformina 1.500 mg/dia, ou seja a mesma dose aplicada nos estudos de VELASQUES et al. (2001), ou o placebo por três meses, não encontraram diferenças significativas nos níveis séricos de androgênios.

Outra relação que pode ser comentada é a de que, na pesquisa de alguns trabalhos mais específicos, pode existir ligação entre obesidade e a SOP. Mas não é uma relação comprovada porque os estudos confirmam de formas diferentes entre pacientes obesas e não-obesas.

Por exemplo, MACIEL et al. (2005) estudando 29 mulheres com SOP que fizeram uso de metformina 1.500 mg/dia ou placebo durante seis meses, verificaram redução da testosterona total em 38% ($p<0,05$), da testosterona livre em 58% ($p=0,042$) e da androstenediona em 30% ($p=0,028$) nas mulheres não-obesas, mas não verificou tal redução nas mulheres obesas.

O que já os estudos de TROLLE et al. (2007), mostraram o inverso da relação anterior. Os autores realizaram trabalho randomizado, cruzado e duplo-cego empregando metformina 850 mg ou placebo duas vezes ao dia em 56 mulheres com SOP, na menacme com períodos de seis meses cruzados com droga intercalados por período de três meses. Na análise final, os autores concluíram que a metformina diminuiu os níveis de testosterona nas pacientes obesas, porém não afetou os níveis da testosterona em pacientes não-obesas.

Quando a análise de eficácia farmacológica passa a permear o hirsutismo possui outras evidências como cujo objetivo primário era o hirsutismo, os autores JING et al.(2002), que compararam a metformina ao anticoncepcional contendo 35 µg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona.

Apesar da qualidade metodológica dos trabalhos, os autores concluíram que, pelo menos em seis meses, o anticoncepcional não é mais eficaz do que a metformina para a melhora do hirsutismo. O anticoncepcional foi superior à metformina em reduzir os androgênios, mas inferior em reduzir a insulina.

O que se acredita, de fato, para uma terapia de maior eficácia com pacientes portadores de hirsutismo é preciso auxiliar as monoterapias e montar um esquema terapêutico que atenda melhor as expectativas.

A análise de COSMA et al. (2005), entra em confronto com a citada anteriormente já que conduziram uma revisão sistemática e metanálise de trabalhos randomizados e controlados sobre drogas sensibilizadoras à insulina (metformina e tiazolinedinas) para o tratamento do hirsutismo. Como critérios de seleção, era obrigatório o tratamento de pelo menos seis meses e a quantificação do hirsutismo pelo índice de Ferriman-Gallwey..

A metanálise demonstrou discreta diminuição do índice de FERRIMAN-GALLWEY (índice que caracteriza a presença dos níveis androgênicos nas mulheres) em mulheres tratadas com sensibilizadores à insulina em comparação ao placebo [WMD combinado de -1,5 IC95%=-2,8 a -0,2; inconsistência, I(2)=79%]. Não houve diferença entre as drogas sensibilizadoras à insulina e os contraceptivos orais [WMD de -0,5; IC95%=-5,0 a 3,9; I(2)= 79%]. Além disso, a metformina foi inferior tanto à espirolactona (WMD de 1,3; IC95%=0,03 a 2,6) quanto à flutamida (WMD de 5,0; IC95%=3,0 a 7,0; I(2)=0%). Conclui-se que evidências inconclusivas e imprecisas sugerem que as drogas sensibilizadoras à insulina trazem benefícios limitados e não importantes no tratamento do hirsutismo.

De fato, ainda precisam de estudo mais conclusivos, evidências clínicas mais elaboradas a fim de que possam verdadeiramente constatar qual o esquema terapêutico mais adequado para o hirsutismo já que estudos parecidos não convergem para a mesma direção no quesito tratamento para as pacientes que portadoras da doença.

Ainda têm sido publicados pequenos estudos observacionais com o objetivo de avaliar a importância da metformina em mulheres com SOP grávidas para a redução do abortamento espontâneo e do diabetes gestacional. Glueck et al. realizaram estudo piloto com 72 mulheres grávidas com SOP e constataram uma

diminuição na taxa de abortamento precoce e de diabetes gestacional, sem aparentes complicações fetais.

Ao que indica a metformina vem sendo um forte auxílio em relação ao SOP quando está relacionado ao abortamento e à diabetes gestacional, que pode ser evidenciado por estudos que relatam o efeito da metformina em um caso de abortamento de repetição em uma mulher com SOP. A mulher com história de abortamento de repetição recebeu a metformina antes e durante toda a gestação. Após três meses de tratamento, a paciente engravidou. A gravidez evoluiu fisiologicamente e, com 39 semanas, a paciente teve um parto normal. Os autores concluíram que a metformina se mostrou efetiva neste caso de SOP com resistência à insulina e abortamento de repetição.

Utilizando-se de outras ciências, a farmacogenética tem se preocupado em determinar modelos poligênicos capazes de prever a resposta a um fármaco, como é o caso da metformina. O conhecimento dos efeitos isolados de cada variação genética geralmente não é suficiente para prever a efetividade de uma terapia farmacológica. E essa ciência vem ajudando a diversas formas a descobrir quais novos mecanismos farmacológicos para combater doenças até então pouco elucidadas, como o câncer.

Mesmo assim são difíceis estudos prospectivos que possam falar do futuro oncológico já que em uma revisão sistemática que foi realizada, segundo COSTELLO et al. (2001), não houve nenhum trabalho que confrontasse a metformina com pílulas anticoncepcionais com relação ao câncer de endométrio e nenhum trabalho randomizado controlado que tratasse de câncer endometrial e metformina foi encontrado no banco de dados Medline/Pubmed a partir do ano 2007.

O que contraria em tese, os estudos de MICIC et al. (2005). que fizeram uma revisão sobre o papel da metformina na oncologia. Em 2005, a observação de 11.876 pacientes com DM2 recém-diagnosticado demonstrou que, no período de 1993 a 2001, menos pacientes que estavam usando metformina apresentaram admissão hospitalar por neoplasia maligna - *odds ratio* (OD) = 0,79. Logo após, em 2006, em um estudo de coorte com 10.309 pacientes diabéticos tipo 2 seguidos por cinco anos, aqueles que estavam em uso de metformina tiveram menos morte por câncer quando comparados aos usuários de sulfonilureias ou insulina. Mais recentemente, um estudo comparou um grupo de 4 mil usuários de metformina com

outro grupo em utilização de agentes antidiabéticos diferentes; os resultados demonstraram menor risco de câncer, assim como da mortalidade geral e por câncer, no grupo de diabéticos que estava recebendo a metformina.

Ainda na revisão de MICIC et al. (2005), discute-se o "potencial" mecanismo de ação antineoplásico da metformina⁽¹⁾. Em concentração clinicamente relevante, a metformina promove supressão da cadeia respiratória, aumenta a atividade da tirosina-quinase, intensifica a translocação de receptores do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4, do inglês *glucose transporter type 4*) e estimula a proteína quinase ativada por AMP (AMPK, do inglês *AMP-activated protein kinase*). A ativação do sistema AMPK parece ser o ponto-chave para ação da metformina, podendo inibir o crescimento celular.

A metformina poderia atuar em genes específicos, como no LKB-1, que é um gene supressor de tumor, essencial para ativação da AMPK. Outro gene supressor de tumor, o p53, também poderia ser ativado pela metformina, via sistema AMPK. Outra sugestão é a de que a metformina poderia, via ativação da AMPK, inibir a síntese de ácidos graxos, que está aumentada em certos tumores, como no câncer de mama e de ovário. Dentre os tipos de câncer em que o uso da metformina vem sendo estudado em modelos in vitro e em animais, destacam-se: glioma, câncer de cólon e câncer de próstata.

Diante as proporções e fatos, tem-se, mais uma prova que estudos envolvendo a metformina podem ser base para um futuro não distante e que a farmacogenética que envolvem estes tipos de medicamentos podem contribuir de forma grandiosa, não para o aparecimento de novas drogas que podem ajudar a diminuir a incidência ou o aparecimento do câncer, por exemplo, mas pode otimizar as propriedades farmacológicas de um medicamento que está a muito tempo no mercado. Torna-se, então, uma perspectiva interessante, já que se trata de um medicamento economicamente viável, com boa tolerabilidade e de grande experiência clínica, que poderá, no futuro, caso as pesquisas concluam a favor de seu efeito antineoplásico benéfico, contribuir na melhora do prognóstico de milhares de pacientes com câncer em todo o mundo.

Quando se baseia em muitos dos estudos, ainda, reitera a presença da equipe multidisciplinar da saúde para que se aliem medidas farmacológicas e não farmacológicas no intuito de diminuir a incidência das doenças que são tratadas com

metformina. Mudanças no estilo de vida do paciente é um passo imprescindível e fundamental no combate às doenças, como por exemplo, o *Diabetes mellitus*. Tem-se por base a *Lifestyle Medicine* é uma tendência terapêutica de caráter holístico que cresce cada vez mais entre os profissionais de saúde. Para uma corrente da medicina atual, a mudança em curso na atuação dos médicos os coloca como “portadores” socialmente autorizados de mudanças dos estilos de vida considerados não-saudáveis.

Essas mudanças podem ser confirmadas a partir de estudos como os NIEUWENHUIS-RUIFROK et al. (2009) que realizaram um estudo com mulheres com sobrepeso ou obesidade, analisando a perda de peso com uso da metformina em comparação ao placebo ou a programas de modificação do estilo de vida. Demonstraram, então, que a metformina não foi significativamente melhor do que programas de modificação no estilo de vida para a redução do índice de massa corpórea em mulheres com excesso de peso.

6. CONCLUSÃO

Com uma investigação mais detalhada sobre a metformina dentro de seus tópicos como indicações, ações, posologias, evidências clínicas e farmacológicas, pôde-se traçar um panorama presente, para melhor avaliação das doenças que são tratadas e dos pacientes que utilizam desse medicamento; uma perspectiva futura, não muito distante, em doenças relativamente que não tinham tanta relação com a metformina e que se houver estudos mais elaborados nessa alternativa economicamente mais viável e de maior tolerabilidade em relação a meios ainda não tão convencionais, o efeito será surtido bem antes do que imaginemos.

Precisa-se entender, de fato, uma cascata de fatores para que os propósitos de ser um dos antidiabéticos mais prescritos do mundo, uma inovação medicamentosa promissora para o tratamento do câncer, um auxiliar coerente no tratamento da obesidade, um medicamento correto na indicação contra a síndrome dos ovários policísticos, sejam informações recorrentes e eficazes no mundo dos profissionais de saúde que lidam diretamente com a metformina bem como com os pacientes que a utiliza.

Tendo por base uma análise farmacogenética, a metformina supera as expectativas de ser um medicamento de ação unilateral e que as novas ações indicações, mecanismos de ação, vias de sinalização, fisiologia atrelada à hábitos saudáveis, e as respostas que os estudiosos querem virão mais rapidamente atender a uma população que requerem de alternativas mais baratas para o tratamento de doenças que surgem de forma avassaladora a cada dia.

Portanto, estudar a metformina é, de fato, contribuir com a melhoria da Saúde Pública, onde cada passo analisado vai poder significativamente ajudar aos pacientes que necessitam dos cuidados preconizados pelo medicamento.

REFERÊNCIAS

ASUNCIÓN, M.; TAYLOR, U.; PEREZ, S. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. **Journal Clinical of Endocrinology Metabolic**, 85: 2434-2438, 2000.

ARNLOV, J.; SHUE Z. Endogenous Sex Hormones And Cardiovascular Disease Incidence In Men. **Annual International Medical**, 145: 176-184, 2006.

BAILEY, C.J.; TURNER, R.C. Metformin. **New England of Journal Medicinal.**; 334: 574-579, 1996.

BAILEY, C.J.; DAY, C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. **Diabetes Care**. 12: 553-564, 1989.

BAILLARGEON, J.P.; NESTLER, J.E. Commentary: polycystic ovary syndrome: 14. a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? **Journal Clinical of Endocrinology Metabolic.**; 91:22-24,2006.

BECKER, M.L.; VISSER, L.E.; VAN SCHAİK, R.H.; HOFMAN, A.; UITTERLINDEN, A.G.; STRICKER, B.H. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. **Pharmacogenomics Journal**. 9: 242-247, 2009.

BONFANTE, H.L.; MACHADO, L.G.; CAPP, A.A. Avaliação do uso da hidroxicloroquina no tratamento da osteoartrite sintomática de joelhos. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 48(4): 208-12, 2008.

BOSI, E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? **Diabetes and Obesidad Metabolic**. 11:3-8, 2009.

BROOME, M.E. Integrative literature reviews in the development of concepts. In: RODGERS, B.L.; KNAFL, K.A. **Concept development in nursing: foundation, techniques and applicatios**. Philadelphia: 1993. P. 193-215.

CARLING, D. The AMP-activated protein kinase cascade – a unifying system for energy control. **Trends Biochemic Sciences**. 29:18-23, 2004.

CARVALHEIRA, J.B.C.; SAAD, M.J.A. Doenças associadas à resistência à insulina / hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**. V. 50, n. 2, p. 360-367, 2006.

COOPER, H.M. The Integratve research review. Beverly Hills: SAGE Publications, 1984. 142 p.

COSTELLO, M.F.; CHAPMAN, M.; CONWAY, U. A systematic review 27. and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**. 21: 1387-1399, 2006.

DATASUS. **Metformina**. 2009. <<http://www.datasus.gov.br>> Acesso 17 de maio de 2012.

DE AGUIAR, J. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. **Diabetes Care**.; V. 29: p. 1083-1089, 2006.

DESPRES, J.. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. **Nutrition**. V. 9: p. 452-459, 1993.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; PAPAVALASSILIOU, A.G.. Molecular mechanisms 7 of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **Trends Molecular Medicinal**. V.12: p.324-332, 2006.

DOS REIS R.M. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. **Gynecological Endocrinology**. V.9, p.45-50, 1995.

DOMINGUEZ L.J. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. **Endocrinology**. V.137, p.113-121, 1996.

ECKEL, R.; GRUNDY, S.T.; ZIMMET, P.Z. The Metabolic Syndrome. **Lancet**. V. 365, p.1414-1428, 2005.

ESCOBAR-MORREALE, H.F. The molecular-3 genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. **Endocrinology Review**. V.26, p. 251-82, 2005.

FLOREZ, J.C.; JABLONSKI, K.A.; KAHN, S.E.; FRANKS, P,W,; Dabelea, D; HAMMAN R.F.; Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. **Diabetes**.56: 531-6, 2007.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Information for the Health Care Provider**. 23^aed, 2006.

FRYER, L.G.; PARBU-PATEL A.; CARLING, D.. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. **Journal Biology and Chemical**. V. 277: p.2526-2532, 2002.

GANONG, L.H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**. v.10, n.1, p.1-11, fev. 1987.

GARROD, A.E. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. **Yale Journal Biology Medical**. V. 75, p.221-31, 2002.

GLORIA, Lena Vega. Obesity, The Metabolic Syndrome, and cardiovascular disease. **Am Heart Journal**. V.142, p. 1108-1116, 2001.

GRENSPAN, F.S.; Gardner, D.G. Testículos. **Endocrinología Básica E Clínica**. 7ª Ed. Rio De Janeiro: Mcgraw-Hill Interamericana Do Brasil. V.12, p. 389-415, 2006.

GOVERNALE L. Use of menopausal hormones in Correspondence and offprints. **Journal Biology Medical**. V. 78, p. 234-239, 2003.

GÜNDO, ğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? **Fertility Steril**. V. 65, p.946-949, 1996.

HAFFNER, S.M.; VALDEZ, R.A.; HAZUDA, H.H., SANCLER,F. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). **Diabetes**. V. 41, p.715-722, 1992.

HARDIE, D.G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of energy status. **Endocrinology**. V.144, p. 5179-5183, 2003.

HAUPT, E.; KNICK, B.; KOSCHINSKY, T. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. **Diabetes Metabolic**. V.17, p. 224-231, 1991.

HAWLEY, S.A.; GADALLA, A.E.; OLSEN, G.S. HARDIE, D.G. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. **Diabetes**. V.51: p. 2420-2425, 2002.

HOMBURG, R. Polycystic ovary syndrome – from gynaecological 2. curiosity to multisystem endocrinopathy. **Human Reproduction**. V.11, p. 29-39, 1996.

HUNDAL, R.S.; KRSSAK, M.; DUFOUR, S.; LAURENT, D.; LEBON, V., CHANDRAMOULI, V. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. **Diabetes**. V.49, p. 2063-2069, 2000.

HUNDAL, H.S.; RAMLAL, T.; REYES, R.; LEITER, L.A.; KLIP, A.. Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. **Endocrinology**. V.131, p.1165-1173, 1992.

KAPOOR, D. Testosterone Replacement Therapy Improves Insulin Resistance, Glycaemic Control, Visceral Adiposity And Hypercholesterolaemia In Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes. **European Journal Endocrinology**. V. 154, p. 899-906, 2006.

KIMURA, N.; OKUDA, M.; INUI, K. Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter hOCT2. **Pharmaceutical Research**. V.22, p.255-9, 2005.

KITABCHI, A.E.; TEMPROSA, M.; KNOWLER, W.C.; KAHN, S.E.; FOWLER, S.E.; HAFFNER, S.M. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. **Diabetes**. V. 54, p. 2404-2414, 2005.

KIRPICHNIKOV, D.; MCFARLANE, S.I.; SOWERS, J.R. Metformin: an update. **Annual International Medical**. V. 137, p.25-33, 2002.

KNOWLER, W.C.; BARRETT-CONNOR, E.; FOWLER, S.E.; HAMMAN, R.F. LACHIN, J.M.; WALKER, E.A. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **New England Journal Medical**. v. 346: p. 393-403, 2002.

KOŁODZIEJCZYK, B.; DULEBA, A.J.; SPACZYNSKI, R.Z.; Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. **Fertility Steril**. 73(6):1149-54, 2000.

LAAKSO, M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? **American Journal Epidemiology**. V.137, p.959-965, 2002.

LENZAFARM. **Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary – BNF 54**, 2007. 942 págs

LIM, C.T.; KOLA, B.; KORBONITS, M. AMPK as a mediator of hormonal signalling. **Journal Molecular Endocrinology**. V. 44, p. 87-97, 2010.

LIMA, N.; BOUCHAT, S.; CARVALHO, A.. A função gonadal do homem obeso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**. V. 44, p. 31-37, 2000.

LIVINGSTONE, C.; COLLISON, M. Sex Steroids And Insulin Resistance. **Clinical Science**. V. 102, p. 151-166, 2002.

MAKHSIDA, N. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. **Journal of Urology**. V. 174, p. 827-834, 2005.

MARCHETTI, P.; DEL GUERRA, S.; MARSELLI, L.; LUPI, R.; MASINI, M.; POLLERA, M. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. **Journal Clinical of Endocrinology Metabolic**. V. 89, p. 5535-5541, 2004.

MARCHETTI, P.; BENZI, L.; CERRI, M.; CECCHETTI, P.; GIANNARELLI, R.; GIANNECCHINI, M. Effect of plasma metformin concentrations on serum lipid levels in type II diabetic patients. **Acta Diabetes Latina**. V.25, p.55-62, 1988.

MASUDA, S.; TERADA, T.; YONEZAWA, A.; TANIHARA, Y.; KISHIMOTO, K.; KATSURA, T. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. **Journal American of Society Nephrology**. v.17, p. 2127-2135, 2006.

MATTHAEI, S.; HAMANN, A.; KLEIN, H.H.; BENECKE, H.; KREYMANN, G.; Flier, J.S. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulininduced translocation of glucose transporters from

intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes. **Diabetes**. V. 40, p. 850-857, 1991.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P.. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**. V. 47, p. 410-421, 2003.

MOGHETTI, P. et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. **Journal Clinical Endocrinology Metabolic**. v.85: p.139-146, 2000.

MOTULSKY, A.G. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. **Journal American of Medical Association**. V. 165, p. 835-837, 1957.

MOTOHASHI, H.; SAKURAI, Y.; SAITO, H.; MASUDA, S. URAKAMI, Y.; GOTO, M. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney. **Journal American of Society Nephrology**. V.13, p. 866-874, 2002.

MOWSZOWICZ, I.; MELANITOU, E.; DOUKANI, A.; WRIGHT, F.; KUTTENN, F.; MAUVAIS-JARVIS, P. Androgen binding capacity and 5 alpha-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients. **Journal Clinical of Endocrinology Metabolic**. V. 56, p. 1209-1213, 1983.

MULDERS, A.G.; EIJKEMANS, M.J.; IMANI, B.; FAUSER, B.C. Prediction of 19. chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. **Reproduction Biomed Online**. V. 7, p. 170-178, 2003.

MUSI, N.; GOODYEAR, L.J.. AMP-activated protein kinase and muscle glucose uptake. **Acta Physiology Scandinav**. V. 178, p. 337-45, 2003.

MUSI, N.; HIRSHMAN, M.F.; NYGREN, J.; SVANFELDT, M.; BAVENHOLM, P.; ROOYACKERS, O. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**. V. 51, p.2074-2081, 2002.

NARDO, L.G.; RAI, R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. **Gynecology Endocrinological**.15(5):373-80, 2001.

NIEUWENHUIS-RUIFROK, A.E., KUCHENBECKER, W.K., HOEK, A, MIDDLETON, P, NORMAN, R.J. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**.15(1):57-6, 2009.

OLIVEIRA, I.O.; LHULLIER, C.; BRUM, I.S.; SPRITZER, P.M. Gene expression of 3. type 2 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in scalp hairs of hirsute women. **Steroids**. V. 68, p. 641-649, 2003.

OTSUKA, M.; MATSUMOTO, T.; MORIMOTO, R.; ARIOKA, S.; OMOTE, H.; Moriyama, Y. A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. **National Academy Sciences USA**. V.102, p.17923-17928, 2005.

OWEN, M.R.; DORAN, E.; HALESTRAP, A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. **Biochemical Journal**. V. 348, p.607-614, 2000.

OZATA, M. The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. **Obesity Research**. V. 9, n. 11, p. 662-667, 2000.

PETITTI, D.B. Combination estrogen-progestin oral 35 - contraceptives. **New England of Journal Medical**. V. 349, p.1443-1450, 2003.

PICON, P.X; BOLARDI, C. K.; VALERIE, D. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melitos tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**. V. 50, n. 2, p. 264-270, 2006.

PIMENTA, E.; BORELLI, F.; Jr. PASSARELLI, O. Síndrome Metabólica: Diagnóstico E Investigação Complementar. **In: Síndrome Metabólica. Rio De Janeiro**: Elsevier,. Cap. 3, P. 21-28, 2007.

RAINS, S.G.; WILSON, G.A.; RICHMOND, W.; ELKELES, R.S. The reduction of low density lipoprotein cholesterol by metformin is maintained with long-term therapy. **Journal Research of Society Medical**. V. 82, p. 93-94, 1989.

ROSENFELD, R,L. Hirsutism. **New England of Journal Medical**. V. 353, p.2570-2588, 2005.

SABINO, S.M.; MELO, M.A.B.; SAMPAIO, M; GEVER, S. Avaliação do uso de metformina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP): estudo duplo cego randomizado. **Reproduction Clinical**. 2001;16:191-7.

SCHIMMACK, G.; DEFRONZO, R.A.; MUSI, N. AMP-activated protein kinase: role in metabolism and therapeutic implications. **Diabetes Obesidad Metabolic**. V. 8, p.591-602, 2006.

SERAFINI, P.; LOBO, R.A. Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic 2-hirsutism. **Fertility Steril**. V. 43, p. 74-78, 1985.

SPRITZER, P.M. Revisitando o hirsutismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**. V. 46, p.127-136, 2002.

SPRITZER, P.M. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 5. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Hirsutismo: diagnóstico. **In: Associação**

Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina, organizadores. Projeto Diretrizes. São Paulo: Associação Médica Brasileira; p. 1-9, 2006.

SHEGEM, N.S.; COULRY, F. E. Effects of short term metformin administration on androgens in diabetic men. **Health Medical Journal.** V. 25, p. 75-78, 2004.

SHIKATA, E.; YAMAMOTO, R.; TAKANE, H.; SHIGEMASA, C.; Ikeda, T.; Otsubo, K. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin. **Journal Human of Genetic.** V.52, p.117-122, 2007.

SULKIN, T.V.; BOSMAN, D.; KRENTZ, A.J. Contraindications to metformin therapy 28 in patients with NIDDM. **Diabetes Care.** V. 20, p. 925-928, 1997.

SWUIBURN B.A.; RAVUSIN, E. Energy and macronutrient metabolism. **Baillieres Clinical Endocrinology Metabolic.** 8:527-48, 1994.

TAKANE, H.; SHIKATA, E.; OTSUBO, K.; HIGUCHI, S.; LEIRI, I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. **Pharmacogenomics.** V. 9, p. 415-22, 2008.

TALBOTT, E.O.; ZBOROWSKI, J.V.; RAGER, J.R.; BOUDREAUX, M.Y.; EDMUNDOWICZ, D.A.; GUZICK, D.S. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. **Journal Clinical of Endocrinology Metabolic.** V. 89(11), p. 5454-5461, 2004.

TANIHARA, Y.; MASUDA, S.; SATO, T.; KATSURA, T.; OGAWA, O.; INUI, K. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters. **Biochemistry Pharmacological.** V.74, p. 359-371, 2007.

TEEDE, H.J.; HUTCHISON, S; ZOUNGAS, S. MEYER, C. Insulin resistance, the 11. metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. **Endocrine**. V.30, p. 45-53, 2006.

TUCKER, G.T.; CASEY, C.; PHILLIPS, P.J.; CONNOR, H.; WARD, J.D.; WOODS; H.F. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Clinical Pharmacology**. V. 12, p.235-246, 1981.

TZVETKOV, M.V.; VORMFELDE, S.V.; BALEN, D.; MEINEKE, I; SCHMIDT, T., Sehart, D. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. **Clinical Pharmacological**. 86:299-306, 2009.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **Lancet**. V. 352, p. 854-865, 1998.

VEGA, G. Cardiovascular outcomes for obesity and metabolic syndrome. **Obesity Research**, v.10, p.27S- 32S, 2002. Supplement 1.

VELASQUEZ, E.M.; MENDOZA, S.; HAMER, T.; SOSA, F.; GLUECK, C.J.; Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. **Metabolism**. 1994;43:647-54.

VERMA, S.; YAO, L.; DUMONT, A.S.; MCNEILL, J.H. Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension. **Journal of Hypertension**. V. 18, p. 1445-1450, 2000.

VILAR, L. Diagnóstico E Diagnóstico Diferencial Da Síndrome De Cushing. **In: Endocrinologia Clínica**. 3ªEd. Rio De Janeiro: Guanabara. Cap. 33, P. 397-417, 2006.

VILAR, L. Hipogonadismo Masculino. **In: *Endocrinologia Clínica***. 3ªEd. Rio De Janeiro: Guanabara. Cap. 37, p. 459-486, 2006.

WAGNER, R.F. Jr. Physical methods for the management of hirsutism. **Cutis**. V. 45, p. 319-321; 325-326, 1990.

WANG, Z.J.; YIN, O.Q; TOMLINSON, B.; CHOW, M.S. OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. **Pharmacogenet Genomics**. 2008;18:637-45.

WEINSHILBOUM, R. Inheritance and drug response. **New England of Journal Medical**. V. 348, p. 529 – 537, 2003.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREER, S.; KING, H. **Diabetes Care**. 2004 Maio; 27(5):1047-53.

WINDER, W.W.; HARDIE, D.G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. **American Journal Physiology of Endocrinological Metabolic**. V. 277, p. 1-10, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Diabetes Care**. 2002.

WYSOWSKI, D.K.; ARMSTRONG, G.; GOVERNALE, L. Rapid increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States, 1990 - 2001. **Diabetes Care**. V. 26, p. 1852-1855, 2003.

XIA, L.; ENGEL, K.; ZHOU, M.; WANG, J. Membrane localization and pH-dependent transport of a newly cloned organic cation transporter (PMAT) in kidney cells. **American Journal of Physiology Renal**. V. 292, p. 682-690, 2007.

XITA, N.; TSATSOULIS, A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. **Journal Clinical of Endocrinology Metabolic**. V. 91, p.1660-1666, 2006.

ZANG, M.; ZUCCOLO, A.; HOU, X.; NAGATA, D.; WALSH, K.; HERSCOVITZ, H. et al. AMP-activated protein kinase is required for the lipid lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. **Journal of Biology and Chemistry**. V. 279: p. 47898-47905, 2006.

ZHENG, D.; MACLEAN, P.S.; POHNERT, S.C.; KNIGHT, J.B.; OLSON, A.L.; WINDER, W.W. Regulation of muscle GLUT-4 transcription by AMP-activated protein kinase. **Journal of Physiology**. V. 91, p. 1073-1083, 2001.

ZHOU, G.; MYERS, R.; Li, Y.; CHEN, Y.; SHEN, X.; FENYK- MELODY, J. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **Journal of Clinical Investigation**. V.108, P. 1167-1174, 2001.

ZHOU, M.; XIA, L.; WANG, J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. **Drug Metabolic Dispositive**. V.35, p. 1956-1962, 2007.

ZIMMET, P.; BOYKO, E.J.; COLLIER, G.R. Etiology of the metabolic syndrome: Potential role of insulin resistance, leptin resistance and other player. **Annual NY Academy of Sciences**. V. 892: p. 25-44, 1999.

ZOLK, O. Current understanding of the pharmacogenomics of metformin. **Clinical Pharmacological**. V. 86, p. 595-8, 2009.

ZOU, M.H.; Kirkpatrick S.S.; Davis, B.J.; Nelson, J.S.; Wiles, W.G.; Schlattner, U. et al. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo – role of mitochondrial reactive nitrogen species. **Journal of Biology and Chemistry**. V.279, p. 439;440-51, 2004.