



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

FIAMA SARAIVA GUIDAS

**METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

ARIQUEMES – RO

2015

Fiama Saraiva Guidas

**METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em farmácia.

Prof. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior

Ariquemes - RO

2015

Fiana Saraiva Gidas

METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA

Prof. Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron
Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA

Prof. Esp. Regiane Rossi Oliveira De Lima
Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA

Ariquemes, 17 de novembro de 2015.

Aos meus pais, responsáveis pela minha formação e
caráter e aos quais sou imensamente grata.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus, pois sem ele nada disso seria possível, por ter me guiado e iluminado o meu caminho ao longo desses anos, por ter me dado forças para vencer todos os obstáculos a qual me deparei.

Ao meu pai e minha mãe, que sempre estiverem ao meu lado me apoiando e ajudando, muitas vezes abrindo mão de seus próprios projetos e sonhos para que o meu sonho fosse realizado, a vocês o meu eterno agradecimento. Amo muito vocês.

As minhas amadas irmãs Keuri, Elica e Denise, pelo constante apoio, incentivo e amor incondicional.

Aos meus sobrinhos queridos Isadora, Liz, Kauã, Laisa, e Nicolas, que mesmo longe sempre estavam ali com gestos e palavras de carinho fazendo transformar qualquer dia difícil.

A todas minhas amigas e companheiras de sala que ganhei ao longo desses cinco anos, vou leva-las para sempre em meu coração e desejo um futuro brilhante a cada uma de vocês.

A esta instituição de ensino e todos os professores pelos ensinamentos passados e adquiridos ao longo desta graduação. Muito obrigada.

Em especial o Prof. Nelson Pereira da Silva Junior por ter aceitado o meu convite para me orientar, pela sua disponibilidade e pelos ensinamentos que foram essenciais para enriquecer esse trabalho.

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) afeta mulheres em idade reprodutiva, aproximadamente 6% a 10% delas. Embora sua fisiopatologia ainda seja desconhecida praticamente todas as mulheres com SOP apresentam resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia e estas desempenham papel central no seu desenvolvimento, podendo agravar a função ovariana contribuindo para a excessiva produção de androgênios e interrupção do processo ovulatório. O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre a SOP e seu tratamento. Este estudo foi realizado através de revisão bibliográfica e foram selecionados artigos publicados nas plataformas eletrônicas. A metformina (MTF) foi utilizada pela primeira vez em mulheres com SOP em 1994. Os benefícios analisados pelos autores com a MTF foram redução expressiva dos níveis de androgênios e menstruações mais regulares e que não puderam ser atribuídos somente ao aumento da sensibilidade à insulina, já que houve redução simultânea de peso das mulheres. Desde então, a MTF tem sido utilizados em diversos estudos, controlados e randomizados.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos; Metformina; Anovulação; Resistência à insulina.

ABSTRAT

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) affects women of reproductive age, approximately 6% to 10% of them. Although its pathophysiology is still unknown virtually all women with PCOS have insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia and these play a key role in its development and can aggravate ovarian function contributing to the excessive production of androgens and disruption of the ovulatory process. The objective was to discuss the SOP and its treatment. This study was conducted through literature review and selected articles were published in the electronic platforms. Metformin (MTF) was first used in women with PCOS benefits in 1957. The authors analyzed the MTF were significant reduction of androgen levels over regular periods and which could not be attributed only to increased insulin sensitivity since there was simultaneous reduction of women weight. Since then, the MTF has been used in several studies, randomized controlled.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Metformin; Anovulation; Insulin resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS

AES	<i>Androgen Excess Society</i>
CC	Citrato de Clomifeno
CYP17	Citocromo P450 17A1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
G/I	Cálculo da Relação Glicose/Insulina
GnRH	Hormônio de Liberação de Gonadotrofina
HDL	Lipoprotéina de Alta Densidade
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IB	Insulinemia de Jejum ou Basal
IGF-1	Fator de Crescimento da Insulina
IL-6	Interleucina 6
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MTF	Metformina
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
RI	Resistência à Insulina
SHBG	Globulina Transportadora dos Hormônios Sexuais
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose com a Dosagem de Insulina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. METODOLOGIA	12
4. REVISÃO DE LITERATURA	13
4.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	13
4.2 ETIOPATOGENIA	16
4.3 RESISTÊNCIA INSULÍNICA	17
4.4 FISIOPATOLOGIA	19
4.5 SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE NA SOP	20
4.6 TRATAMENTO.....	21
4.6.1 Perda de Peso.....	21
4.6.2 Indutores da Ovulação, Antiandrógenos e Anticoncepcionais.....	22
4.6.3 Drogas Insulino-Sensibilizadores	23
4.6.3.1 Metformina.....	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

Stein e Leventhal em 1935 descreveram a síndrome dos ovários policísticos (SOP), na qual houve uma associação entre hirsutismo, amenorreia e obesidade com ovários de aspecto policístico. O volume destes apresentava-se aumentados bilateralmente, com cápsulas espessas e esbranquiçadas com diversos cistos. (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011).

É considerada uma das alterações endocrinológicas mais frequentes em mulheres em idade reprodutiva com prevalência de seis a dez por cento sendo responsável por até oitenta e dois por cento dos quadros de hiperandrogenismo. (ANGONESE, 2011). É a causa mais frequente de infertilidade por anovulação. Em determinados países como nos Estados Unidos da América, representa a principal causa de infertilidade feminina. (SANTANA et al., 2008).

Segundo Machado (2008) as características endócrinas anormais incluem hipersecreção de hormônio luteinizante (LH) e andrógeno. A disfunção metabólica é também um aspecto presente em muitas jovens com a síndrome. Já o hiperinsulinismo e a resistência à insulina (RI), que podem estar presentes, podem ser considerados um exagero das mudanças no metabolismo que ocorrem durante a puberdade e podendo ser ampliadas pela obesidade.

Apesar de ainda haver pouco conhecimento sobre a fisiopatologia da SOP, uma forma de RI parece ter importante papel em seu desenvolvimento. Em associação à obesidade, a RI observada em partes é explicado devido o excesso de tecido adiposo; no entanto, tem reconhecido que mesmo mulheres magras com SOP têm aumento de RI comparado a mulheres com mesmo índice de massa corpórea sem SOP. (ARIE et al., 2009).

A insulina estimula a secreção de LH e andrógenos ovarianos, diminui a concentração da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando a circulação de testosterona livre. Com isso é preciso mais gonadotrofina para que ocorra ovulação em mulheres com RI. (MARTINS et al., 2007).

Atualmente, as drogas recomendadas para as mulheres com SOP são os antiandrógenos, anticoncepcionais, e sensibilizantes de insulina, além disso, é recomendada a modificação no estilo de vida. (YARAK et al., 2005).

Nos últimos anos, alguns estudos mediram o efeito da diminuição da RI com o uso de agentes hipoglicemiantes em mulheres com SOP, sugerindo potente efeito destas drogas no tratamento metabólico, endócrino e reprodutivo nas pacientes. (CURI, 2007).

Segundo Moreira (2011) a metformina (MTF) é um dos agentes sensibilizadores da insulina usada habitualmente no tratamento de *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2). Porém, ela tem demonstrado benefícios no seu uso em mulheres com SOP, havendo melhoria na ovulação, um aumento dos ciclos menstruais e redução dos níveis circulantes de andrógenos.

Este trabalho justifica-se pela necessidade que há de mostrar a importância da resistência à insulina no desenvolvimento da SOP, bem como mostrar as alternativas formas de seu tratamento.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre a Síndrome dos ovários policísticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever sobre a Síndrome dos ovários policísticos;
- Definir a fisiopatologia da doença;
- Descrever os principais tratamentos farmacológicos e alternativos utilizados;
- Destacar o tratamento com metformina.

3. METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão de literatura que se iniciou no mês de abril do ano de 2015. Foram selecionados artigos publicados nas plataformas eletrônicas Scielo (www.scielo.org), Google acadêmico (www.googleacademico.com.br), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através da busca com os descritores: síndrome dos ovários policísticos, anovulação, metformina e resistência à insulina. Para elaboração desse trabalho, foram utilizados artigos com até dez anos de publicação. Trinta e duas referências foram utilizadas seguindo os seguintes critérios de inclusão: trabalho recente e que explorasse o assunto a respeito da SOP e seu tratamento.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Em 1935 Stein e Leventhal descreveram primeiramente a SOP. (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011). É considerada uma das alterações endocrinológicas mais frequentes em mulheres em idade reprodutiva com prevalência de seis a dez por cento sendo responsável por até oitenta e dois por cento dos quadros de hiperandrogenismo. (ANGONESE, 2011). Ainda é pouco compreendida, possivelmente devido à sua diversidade, e está associada com curto adverso significativo e saúde em longo prazo consequências. A SOP é definida por anovulação crônica, hiperandrogenismo, e / ou ovários policísticos. (BARGIOTA; KANDARAKIS, 2012).

Foi realizada a primeira tentativa de consenso, durante o encontro dos *National Institutes of Health* (NIH), em 1990. Diante de sua experiência clínica os especialistas estabeleceram que o diagnóstico da SOP fosse feito em mulheres com hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e anovulação crônica. Concluindo que a SOP expressava um largo espectro de sinais e sintomas de disfunção ovariana. (CAMARATE et al., 2009). Em 2003, foi organizado um novo consenso pelas Sociedades Européia e Americana de Reprodução Humana (Consenso de Rotterdam), que caracterizou o diagnóstico da SOP pela apresentação de dois dos três critérios a seguir: disfunção menstrual, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenia e morfologia ovariana policística à ultrassonografia. Já em 2006, a *Androgen Excess Society* (AES) sugeriu outro consenso para o diagnóstico da SOP, o qual tinha que ser obrigatória a presença de hiperandrogenia e/ou hiperandrogenismo, seguida também da presença de ovários policísticos e/ou anovulação crônica. (BARCELLOS, 2008). No Quadro 1 abaixo mostra os critérios de diagnóstico para a SOP de acordo com os três consensos.

National Institutes of Health (NIH) 1990	Consenso de Rotterdam 2003	Androgen Excess Society (AES) 2006
Anovulação Crônica + Hiperandrogenismo e/ou Hiperandrogenia	Anovulação Crônica + Hiperandrogenismo e/ou Hiperandrogenia + Ovários Policísticos	Hiperandrogenismo e/ou Hiperandrogenia + Anovulação Crônica e/ou Ovários Policísticos
*Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo	*Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo	*Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo

Fonte: Próprio Autor

QUADRO 1 - Critérios de Diagnóstico para a Síndrome dos Ovários Policísticos

Segundo Neto et al., (2008) para o diagnóstico é também necessária a eliminação de outras causas de hiperandrogenismo que apresentam quadro clínico similar como: hiperprolactinemia, acromegalia, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita não clássica, neoplasias ovarianas ou adrenais virilizantes e uso de drogas.

Um ponto concordante dos consensos sobre critérios de diagnósticos é que não se trata de nenhuma doença específica e sim de uma síndrome. Síndrome é uma associação de (fenômenos, sinais e sintomas) que se apresentam sempre juntos, deste modo vista uma dessas características alerta a presença de outra e o motivo pela qual aparecem em conjunto é desconhecida. Portanto nenhum critério isolado é suficiente para seu diagnóstico clínico. (BARCELLOS, 2008).

Na maior parte das vezes a anovulação crônica tornar-se visível como oligomenorréia (intervalo do ciclo menstrual maior que 35 dias e menor que 90 dias) ou amenorreia (intervalo superior a 90 dias). (MOREIRA, 2011). Na maioria dos casos, os distúrbios menstruais são descobertos desde ou logo após a menarca. A infertilidade anovulatória afeta cerca de 20% de todas as mulheres, sendo associada à SOP em 30 a 74% das vezes. (MACHADO, 2008). Sugerido um mecanismo para a anovulação e os níveis de andrógenos elevados indica que, sob o aumento do efeito estimulador do LH secretado a estimulação do ovário pelas células da teca é aumentada. Assim, estas células aumentam a produção de androgénios (androstenediona, testosterona). Devido a uma redução do nível de Hormônio

Folículo-estimulante (FSH) em relação ao LH, ocorre a diminuição dos níveis de estrogênio e resultante anovulação. (BADAWY; ELNASHAR, 2011).

Das mulheres com SOP metade delas apresentam baixos níveis de SHBG, o que altera no aumento dos níveis de esteroides livres (testosterona e estradiol) biologicamente ativos. Com os níveis de testosterona livre aumentado passaria a impedir a produção de SHBG que colabora para o hiperandrogenismo. (SILVA, 2013; REIS et al., 2010). Os sinais clínicos do hiperandrogenismo incluem hirsutismo, acne, alopecia androgênica (calvície com padrão masculino) e virilização franca (hipertrofia de clitóris, aumento da massa muscular e mudança do tom de voz). (MOREIRA, 2011). O hirsutismo pode estar presente em até 70% dos casos. É definido como o crescimento de pêlos pigmentados, terminais e ásperos em folículos pilosos. O hiperandrogenismo nem sempre provoca hirsutismo. Cerca de 30% das pacientes com SOP não apresentam esse sinal, apesar de possuírem níveis elevados de androgênios. (MACHADO, 2008). Acne atinge um terço dos casos e não é individualmente específico para SOP. Já a alopecia androgênica é menos frequente em casos de SOP, com ela geralmente requer uma predisposição familiar. (TEEDE; DEEKS; MORAN, 2010). O hirsutismo e acne notados na SOP surgem a partir de um maior aparecimento da enzima 5 α -redutase, que transforma a testosterona em dihidrotestosterona, androgênio biologicamente ativo que é estimulada pelo excesso de androgênios e fator de Crescimento da Insulina (IGF-1). (FONSECA; ALDRIGHI, 2012).

Segundo o consenso de Rotterdam, pode ser necessário para o diagnóstico da SOP um ultrassom do ovário; Porém, são necessários para apoiar o seu diagnóstico morfológico pelo menos doze ou mais folículos no ovário, medindo entre dois e nove mm de diâmetro cada, ou aumento de volume do ovário (<10 ml). (DÍAZ; GONZÁLEZ, 2011). Como mostra a Figura 1.

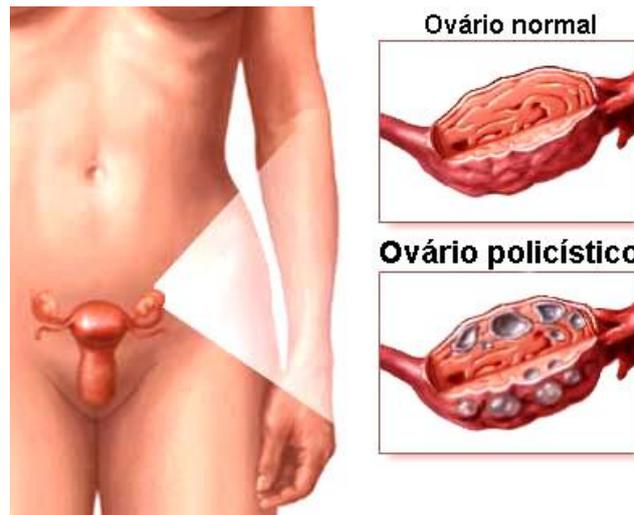


Figura 1- Ovário normal e Ovário policístico

Fonte: <http://medifoco.com.br/sindrome-dos-ovarios-policisticos-sinais-diagnostico-tratamento/>

A RI e a obesidade são notavelmente acompanhantes comuns dessa síndrome, no entanto não fazem parte dos critérios de diagnóstico e da definição. (BADAWY; ELNASHAR, 2011).

É de grande importância fazer o diagnóstico da SOP para direção no tratamento e servirá na prevenção de possíveis complicações nos tratamentos adotados. A dosagem da insulina em jejum e da glicemia pode indicar a sensibilidade à insulina, e como a RI está presente em aproximadamente 80% das mulheres obesas com SOP e em 40% das com peso normal com SOP, é importante conhecer esta relação para possível intervenção terapêutica. (MARTINS et al., 2007).

4.2 ETIOPATOGENIA

Atualmente, acreditam que sua causa deva consistir em alguns fatores de origem genética desencadeados por fatores ambientais. Poligênica possivelmente é o tipo de herança genética, sendo que os genes mais frequentemente associados com a SOP são os que têm relação com a biossíntese, regulação e ação de androgênios e genes envolvidos na RI. A RI e a hiperinsulinemia compensatória ficam entre os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP, fazendo com que a SOP seja vista como uma doença de caráter metabólico com enormes consequências em longo prazo. Dos fatores ambientais, podemos mencionar o estilo

de vida, sendo a obesidade tantas vezes um desencadeador como até mesmo um complicador da SOP. Metade das mulheres com SOP apresentam obesidade. O Consenso de Rotterdam indica a realização de rastreamento para síndrome metabólica nas mulheres portadoras da SOP e obesidade. (SANTANA et al., 2008).

4.3 RESISTÊNCIA INSULÍNICA

De acordo com Reis et al. (2010) pode ser definida a RI como insuficiência da ação desse hormônio no transporte da glicose ou ação lipolítica.

A prevalência da RI na SOP é de aproximadamente 50% e provém, pelo menos em parte, de falhas de sinalização insulínica no ambiente intracelular. (BARCELLOS, 2008).

As anormalidades no metabolismo de insulina identificado na SOP são características e inclui sinalização dos receptores de insulina, excreção hepática e redução na secreção. Pode ser definido a RI como um estado metabólico, onde o mecanismo de homeostase da glicose para de funcionar de forma adequada. A RI manifestar-se como uma das prováveis causas do hiperandrogenismo, uma vez que a hiperinsulinemia secundária a RI pode causar *Acanthosis nigricans*, metabolismo lipídico hepático e periférico anormais, uma maior secreção de androgênios pelas células da teca ovariana, aumento da reatividade vascular e endotelial, e elevação nos ácidos graxos livres. (SILVA, 2013).

A RI seguida principalmente pela hiperinsulinemia faz com que altere a homeostase, e colabora para um risco cardiovascular intercedido pela coexistência da síndrome metabólica que se combina aos sinais clássicos da SOP. Ademais, o acúmulo de gordura visceral e a obesidade tendem a maior ênfase, posto que frequentemente sobreponham-se em termos de caso frente aos demais integrantes das classificações diagnósticas. (AVILA et al., 2014).

A hipertensão arterial, comum na SOP, pode ser atribuída a hiperinsulinemia a partir de múltiplos mecanismos fisiopatológicos: aumento da volemia, redução da excreção renal de água e sódio, menor vasodilatação consequente da depleção de óxido nítrico e disfunções associadas à alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, mulheres com SOP apresentam mais predisposição a doença cardiovascular. (NETO et al., 2008).

Das mulheres com SOP cerca de 50% são obesas e a maioria, senão todas apresentam RI (independente da obesidade) e hiperinsulinemia, sendo que a presença de *Acanthosis nigricans* vão as caracterizar clinicamente. Vários dados confirmam a hipótese de que a RI e a hiperinsulinemia desempenhem um papel patogênico na SOP. (SILVA; PARDINI; KATER, 2006). A *Acanthosis nigricans* é um indicador de RI, manifestando-se como uma pigmentação verrucosa da pele, cinzento-acastanhada, encontrada no pescoço, axilas, virilhas ou sulco inframamário. Como mostra a figura 2. O seu aparecimento em mulheres que tem hiperandrogenismo depende da presença e da gravidade do hiperinsulinismo. (MOREIRA, 2011).



Figura 2- Mulher com *Acanthosis nigricans*

Fonte: <http://www.dicadetudo.com/manchas-no-pescoco-pode-nao-ser-sujeira/>

Considera-se o teste padrão-ouro para o diagnóstico da RI o *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico. No entanto, é extremamente difícil e caro, sendo impossível na prática, da maioria dos serviços. Sendo assim, tem-se medido a sensibilidade insulínica por meio de métodos mais simples, como o cálculo da relação glicose/insulina (G/I), o teste oral de tolerância à glicose com a dosagem de insulina (TOTG), a insulinemia de jejum ou basal (IB) e pós-prandial, e também o *homeostatic model assessment* (HOMA). (KUBA et al., 2006).

A importância do papel da hiperinsulinemia tem impulsionado a pesquisa de novas alternativas terapêuticas na SOP, até recentemente restringidas ao

hirsutismo, à disfunção menstrual e infertilidade, sem abranger a preocupação com as alterações metabólicas. (BATISTA et al., 2008). A hiperinsulinemia pode ser corrigida com perda de peso, ou através de agentes sensibilizadores da insulina como a MTF, que isoladamente ou em combinação é capaz de restaurar a ovulação. (MARTINS et al., 2007).

4.4 FISIOPATOLOGIA

As características fisiopatológicas da SOP não são inteiramente compreendidas, mas sabe-se que envolvem interações complexas entre as gonadotrofinas, os ovários, os androgénios e a insulina. (MOREIRA, 2011). Entretanto nas últimas duas décadas, a importância da RI e hiperinsulinemia na SOP trouxe nova dimensão no entendimento da fisiopatologia da síndrome. (BATISTA et al., 2008).

Entre os mecanismos fisiopatológicos indicados, destacam-se atualmente duas principais teorias. Na primeira, mulheres com SOP iriam apresentar, nos tecidos adiposo e muscular, defeitos pós-receptores que bloqueariam a via metabólica da insulina provocando RI e hiperinsulinemia compensatória, seja via receptor próprio que se encontram nas células da teca ovariana, bem como em concentrações elevadas estimularia a androgênese. Na segunda existiria um ampliação de frequência e intensidade dos pulsos de hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH) por um defeito hipotalâmico intrínseco, diminuição da progesterona ou aumento da insulina, que beneficiariam a síntese do LH em detrimento do FSH e, portanto, a androgênese ovariana. (CAMARATE et al., 2009).

A síntese de hormônios esteróides ocorre através de vias de sinalização entre as duas células que compõem o folículo ovariano, as células da teca e da granulosa. O androgênio é sintetizado a partir do colesterol presente na célula da teca, sob o estímulo do LH e é convertido em estrogênio na célula granulosa, onde atua o FSH. Com a insulina presente, enzimas reguladoras da esteroidogênese ovariana, como a 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase, citocromo P450 17a1 (CYP17) e a proteína StAR são diretamente estimuladas a sintetizar esteroides sexuais. Perante quantidades excessivas de insulina, este processo encontra-se amplificado, levando a sobre produção de androgênios. (DUARTE, 2011).

4.5 SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE NA SOP

Segundo Baracat e Junior (2007) as modificações no estilo de vida observada a partir da metade do século XX, que incluíram a adoção de estilo de vida sedentário e alterações nos costumes alimentares, colaboraram para o aumento da frequência de dislipidemia, obesidade, DM2 e hipertensão. A ocorrência concomitante de todas estas alterações, unida a um quadro de RI, compõe a chamada síndrome metabólica, que percorre com importante avanço do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O aspecto lipídico clássico dessa síndrome é caracterizado por aumento dos triglicerídeos e dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL), como também diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL).

No tecido adiposo visceral são produzidas citocinas pro-inflamatórias, na qual são causadoras da RI, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) e Interleucina 6 (IL-6), que culminam na síndrome metabólica. (NETO et al., 2008).

Cerca de 50% das mulheres com SOP exibem certo grau de obesidade, o que representa incidência 30% maior do que a encontrada na população geral. (MACHADO, 2008).

O agravamento da RI com a obesidade é completamente explicável, porque atualmente o tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino, capaz de produzir várias substâncias que interferem com o metabolismo dos carboidratos e lipídios como a resistina (antagonizando a ação da insulina), o TNF- α e a IL-6. A IL-6 é capaz de aumentar a atividade da lipase lipoprotéica e, portanto, a síntese hepática de triglicerídeos e ácidos graxos livres, ambos agravando a RI. Já o TNF- α , inibe a fosforilação do receptor insulínico, diminuindo a sensibilidade à insulina no fígado, tecido adiposo e músculos. (KUBA et al., 2006).

De acordo com Machado (2008) as mulheres obesas tem mais tendência a serem hirsutas e a apresentar distúrbios mais intensos no ciclo menstrual. Para alguns autores, a obesidade tem relevante papel no desencadeamento e na perpetuação do hiperandrogenismo, referenciaram níveis de SHBG mais baixos e de testosterona mais elevados em mulheres obesas com SOP comparados as magras também portadoras dessa síndrome.

4.6 TRATAMENTO

4.6.1 Perda de Peso

Segundo Azevedo et al. (2008) de acordo com alguns estudos foi mostrado que, depois de seis meses de dieta e exercício, mulheres obesas com SOP conseguiram modificação positiva na composição corporal, com diminuição da circunferência da cintura, melhora na sensibilidade à insulina, redução do nível de LH e da insulina basal, mesmo com baixo nível de perda da massa corporal total.

Santana et al. (2008) explicaram que no tratamento de mulheres com SOP através indutores da ovulação a RI associada à obesidade tem apresentado os piores resultados. São frequentemente notadas baixas taxas de gravidez, elevadas taxas de aborto, maior tendência à resposta multifolicular, uso de máximas doses de gonadotrofinas e maiores taxas de cancelamento do ciclo de indução da ovulação.

Do mesmo modo que obesidade expressa e exagera os sinais e sintomas da RI, a perda de peso pode reverter este quadro melhorando a função ovariana e as irregularidades hormonais integradas, podendo resultar na ovulação e até mesmo na gravidez. A perda de peso leva à redução da insulina e das concentrações de andrógenos, além de aumento nas concentrações de SHBG. (MARTINS et al., 2007). Segundo Moreira (2011) ainda diminui a concentração de testosterona, favorece a função menstrual e beneficia a concepção.

Portanto, a mudança no estilo de vida, com exercícios físicos e dieta, deve ser avaliada como a primeira opção de tratamento para mulheres com SOP e obesidade, com a finalidade não apenas de restaurar a ovulação e beneficiar a gravidez, como também para prevenir as complicações de longo prazo integradas à SOP, como doenças cardiovasculares e DM2 e hipertensão. Estas indicações deverão ser individuais e adaptadas conforme as condições pessoais de cada mulher. (SANTANA et al., 2008)

Estudos atuais sugerem que a MTF pode ser mais eficaz na SOP quando ajustada com uma intervenção no estilo de vida. Isto é consistente com as recentes orientações internacionais sobre a gestão de adultos que estão acima do peso e naqueles que são obesos. (NADEPOOR et al., 2015).

Mesmo que as alterações no estilo de vida sejam difíceis de manter, as mulheres que querem engravidar estão muito motivadas, tornando esta à intervenção de primeira linha em mulheres com excesso de peso com SOP. (MOREIRA, 2011).

4.6.2 Indutores da Ovulação, Antiandrógenos e Anticoncepcionais

Diversos medicamentos podem ser usados no tratamento da SOP, entre eles os antiandrógenos, os antiestrógenos, os anticoncepcionais orais e, mais recentes, os agentes sensibilizadores da ação da insulina (biguanidas e tiazolidinedionas). (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

As pacientes com SOP, história de infertilidade por anovulação crônica e anseio de engravidar necessitam de drogas indutoras da ovulação. Indicado pelo Consenso o citrato de clomifeno (CC), há muito tempo utilizado tem sido o tratamento de primeira linha. (MACHADO, 2008). Ele age com o um antagonista dos receptores de estrogênio, intervindo por meio de feedback negativo na via de sinalização de estrogênio, aumento o FSH, que induzirá o crescimento folicular onde se dá a ovulação. (CANDEIAS, 2013).

A ocorrência de seis ciclos ovulatorios sem acontecimento de gravidez é normalmente suficiente para saber se há necessidade de tratamento mais complexo para obter gravidez, pois aproximadamente 75% das gestações conseguidas com o uso de CC acontecem nos três primeiros ciclos de tratamento. (MARTINS et al., 2007).

No caso das mulheres que não têm o anseio de engravidar, elas podem ser tratadas com anticoncepcionais orais, reduzindo o hiperandrogenismo, que causa o feedback negativo direto sobre a secreção de LH, o que resulta na diminuição da síntese de andrógenos pelo ovário. Além disso, eles aumentam a produção hepática de SHBG e, posteriormente, diminuem a circulação de andrógeno livre. (BADAWY; ELNASHAR, 2011).

O acetato de ciproterona tem sido mais usado como um antiandrógeno efetivo com progesterona como propriedades. Pode levar a ovulação quando é utilizado em associação com o CC, mas podem também ter consequências adversas para as

mulheres com SOP, já que pode aumentar o peso corporal e a RI. (BARGIOTA; KANDARAKIS, 2012).

4.6.3 Drogas Insulino-Sensibilizadores

Dado a importância que a RI associada à hiperinsulinemia são características comuns, se não for um complementar, do fenótipo SOP, o desafio terapêutico foi expandida para agentes sensibilizadores de insulina. MTF é a droga insulino-sensibilizante mais usada para tratar mulheres com RI e SOP. Os benefícios do tratamento com MTF são esperados para atingir tanto cardiometabólico, desordens reprodutivas e as anormalidades que caracterizam a síndrome. (CONWAY et al., 2014)

Entre as drogas insulino-sensibilizantes, o grupo das glitazonas ou tiazolidinodiona (rosiglitazona, troglitazone e pioglitazona) poderia ser analisado uma alternativa terapêutica para mulheres com SOP; no entanto, os riscos cardiovasculares associados ao uso da pioglitazona e rosiglitazona e a hepatotoxicidade do troglitazone não aprovam o seu uso nessas mulheres. (SANTANA et al., 2008).

Estes têm sido utilizados para reduzir o nível de hiperinsulinemia e seu impacto desfavorável sobre a função ovariana e a prevenção em longo prazo de suas consequências cardiovasculares. Estão substituindo o uso já convencional dos anticoncepcionais orais, os quais podem piorar a RI, induzir intolerância à glicose aumentando o risco de desenvolvimento de DM2, aumentar os níveis de triglicerídeos e o risco cardiovascular ainda devido às suas ações sobre a reatividade vascular e a coagulabilidade. (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

4.6.3.1 Metformina

Para que as drogas insulino-sensibilizantes tenham importância no tratamento da SOP, é fundamental a pesquisa da RI e a determinação de quais pacientes irão realmente se beneficiar com sua administração. Além disso, é importante destacar que sua eficácia na melhora dos sintomas na maioria das vezes só ocorre após três a seis meses de uso. Desde metade dos anos 1990, os agentes sensibilizadores de

insulina vêm sendo analisados, tendo a MTF como o seu representante mais estudado, ao evitar a excessiva ação insulínica nas células da teca, chegando, até mesmo, a restaurar os ciclos ovulatórios. (MOTTA; DOMINGUES; JUNIOR, 2012).

A MTF pertence ao grupo das biguanidas e foi inicialmente descrita para o tratamento da DM2, em 1957. O emprego da MTF foi descrito por Velazquez *et al.* (1994) para o tratamento da SOP, a observação clínica comprovou que pacientes em uso de MTF com SOP, tinham ciclos menstruais mais regulares, diminuição do índice de massa corporal, redução dos androgênios circulantes e ocorrência de casos de gestação durante o tratamento. (ANGONESE, 2011).

As principais funções desta droga são bloquear a gliconeogênese hepática e a liberação de glicose no fígado (que provoca redução da glicose e níveis circulantes de insulina), para melhorar a sensibilidade à insulina, e para melhorar a absorção de glicose e sua utilização em tecidos periféricos. (SHAO *et al.*, 2014).

A MTF exerce sua principal ação metabólica e principalmente a sua ação glicoreguladores sobre o fígado. O interesse pelo uso terapêutico da MTF foi provocado pela importância das suas ações pleiotrópicas sobre vários tecidos, que são afetados por RI e / ou hiperinsulinemia. Ainda que o fígado seja o principal órgão alvo, MTF atua numa variedade de tecidos, principalmente músculos esqueléticos, tecido adiposo, endotélio, e do ovário. (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2010).

A importância da MTF no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP pode ser compreendida pelos seus mecanismos de ação sobre os vários caminhos da esteroidogênese no ovário. Estudos constatam que as mulheres com SOP comumente apresentam uma atividade aumentada do CYP17 e que agentes como a MTF comprovam eficácia ao impedir os efeitos da hiperinsulinemia sobre a síntese androgênica e crescimento folicular através das suas ações diretas e/ou indiretas sobre as vias de sinalização na esteriodogênese. Indiretamente, a MTF age sobre o ovário diminuindo os níveis excessivos de insulina, e desencadeando assim a eliminação do CYP17 das células da teca. A diminuição de insulina ainda resulta no bloqueio dos receptores LH. Assim, a influência da MTF sobre as vias de sinalização das células do folículo ovariano, resulta na diminuição da síntese androgênica e restabelece a ovulação. (DUARTE, 2011).

A MTF é iniciada a 500 mg por dia com alimento. Após uma semana, a dose é elevada para 1000 mg durante mais uma semana e, posteriormente a 1500 mg por dia. A dose alvo é 1500-2550 mg / dia (500 ou 850 mg três vezes ao dia). A

resposta farmacológica na maioria das vezes ocorre na dose de 1000 mg por dia. Parece que determinadas pacientes com SOP que não respondem a MTF na dose de 1500 mg por dia irá responder favoravelmente a 2000 mg por dia. (BADAWY; ELNASHAR, 2011).

Os efeitos colaterais mais frequentes da droga são os gastrintestinais (diarreia, desconforto abdominal, sabor metálico e náusea), podendo ser diminuídos com a sua administração durante as refeições e aumentando gradativamente as doses. O acontecimento adverso mais ameaçador deste fármaco é a acidose láctica, entretanto é muito rara (1 a 8 casos em 100 mil usuários), todavia apresenta mortalidade de 50%. Explica, portanto, a importância de analisar previamente as funções renais e hepática seguida de monitorização anual. (ARIE et al., 2009).

Em diversas evidências de estudos clínicos mostrou que o tratamento com MTF melhora a ciclicidade menstrual, aumenta a taxa de ovulação e gravidez, diminui os níveis circulantes de insulina e de andrógenos, e diminui a RI na maioria das mulheres com SOP. Estes efeitos sistêmicos positivos parecem ser mediados por diminuição de níveis circulantes de insulina, o aumento da sensibilidade à insulina específica do tecido, e a redução da biossíntese de andrógenos ovariano. (SHAO et al., 2014)

Tem-se notado que a MTF é capaz de promover melhora na sensibilidade insulínica e no perfil lipídico bem como na redução dos níveis séricos de testosterona e dos níveis séricos de insulina/glicemia de jejum e tudo isso reflete clinicamente em provável diminuição do risco cardiovascular para mulheres com SOP. (SANTANA et al., 2008).

A MTF é considerada uma opção terapêutica não somente para a RI, mas também para muitos outros aspectos da SOP, incluindo as anomalias reprodutivas. O bom emprego da MTF como agente terapêutico na indução da ovulação em pacientes com SOP representa um grande progresso na endocrinologia clínica. (DUARTE, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SOP é uma desordem endócrina que atinge um grande número de mulheres em idade reprodutiva. Ainda que sua etiologia não tenha sido inteiramente esclarecida, o conhecimento e entendimento das anormalidades como RI e esteroidogênese são de extrema importância.

Metade das mulheres com SOP exibem algum grau de obesidade, devido ao alto índice de massa corporal apresentada entre elas, com isso a primeira linha de tratamento indicada vem sendo a adoção de uma dieta saudável e prática regular de atividades físicas.

Sabe-se que a ocorrência de RI nessas mulheres é de aproximadamente 50%, portanto tem sido impulsionado à pesquisa de novas alternativas terapêuticas, até recentemente restringidas à infertilidade, ao hirsutismo e à disfunção menstrual, sem incluir a preocupação com as alterações metabólicas.

O uso de agentes sensibilizadores da insulina como a MTF, tem sido cada vez mais utilizada mostrando seu efeito benéfico. Apresentando ciclos menstruais mais regulares, diminuição do índice de massa corporal, redução dos androgênios circulantes e ocorrência de casos de gravidez.

A MTF comprova aplicabilidade clínica bastante relevante, além disso, exibe perfil de segurança e toxicidade favoráveis.

REFERÊNCIAS

ANGONESE, Naura Tonin. **Ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina nas doses de 1500mg e 1000mg dia em pacientes com Síndrome de Ovários Policísticos**. 2011. 83p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre-Universidade Federal do Paraná-UFP, Curitiba, 2011. Disponível em:<<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/handle/1884/33094>>. Acesso em: 14 agosto 2015.

ARIE, Wilson Maça Yuki; FONSECA, Angela Maggio da; BAGMOLI, Vicente Renato; FASSOLAS, Georges; BARRACAT, Edmund Chada. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 11, p. 586-593, 2009. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=545658&indexSearch=ID>>. Acesso em: 23 abril 2015.

ÁVILA, Márcio Augusto Pinto de; BRUNO, Ricardo Vasconcellos; BARBOSA, Fábio Cuiabano; ANDRADE, Felipe Cupertino de; SILVA, Adriana Cardoso de Oliveira e; NARDI, Antônio Egídio. Polycystic ovary syndrome: implications of metabolic dysfunction. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 2, p. 109, 2014. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010069912014000200106&script=sci_artext&tlng=pt>. Acesso em: 04 agosto 2015.

AZEVEDO, George Dantas de; COSTA, Eduardo Caldas; BARBOSA, Maria Thereza Albuquerque; MICUSSI, Cabral; SÁ, Joceline Cássia Ferezini de. C. Modificações do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos: papel do exercício físico e importância da abordagem multidisciplinar. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, p. 263, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n5/a09v30n5.pdf>.> Acesso em: 25 abril 2015.

BADAWY, Ahmed; ELNASHAR, Abubaker. Treatment options for polycystic ovary syndrome. **International journal of women's health**, [S.l.], v. 3, p. 27-29, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039006/>>. Acesso em: 01 setembro 2015.

BARACAT, Edmund Chada; JÚNIOR, José Maria Soares. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n.3, p.118, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n3/01.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2015.

BARCELLOS, Cristiano Roberto Grimaldi. **Influência da síndrome dos ovários policísticos e da obesidade em parâmetros vasculares relacionados ao processo de aterogênese**. 2008. 198f. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde16122008101018/en.php>>. Acesso em: 05 maio 2015.

BARGIOTA, Alexandra; DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. **Therapeutic advances in endocrinology and metabolism**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 28-31, 2012. Disponível em: <<http://tae.sagepub.com/content/3/1/27.short>>. Acesso em: 10 setembro 2015.

BATISTA, José Gomes; JÚNIOR, José Maria Soares; SIMÕES, Ricardo dos Santos; SIMÕES, Manoel de Jesus; BARACAT, Edmund C. A utilização de agentes hipoglicemiantes no tratamento de pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 12, p.732-733, 2008. Disponível em: <http://febrasgo.luancomunicacao.net/wpcontent/uploads/2013/05/Femina_dezembro2008-731.pdf>. Acesso em: 26 abril 2015.

CAMARATE S. Lenora M. Critérios diagnósticos da síndrome dos ovários policísticos: uma permanente controvérsia. **Adolescência & Saúde**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p.21-22, 2009. Disponível

em:<http://www.adolescenciaesaude.com/imagebank/PDF/v6n1a05.pdf?aid2=36&nome_en=v6n1a05.pdf>. Acesso em: 13 agosto 2015.

CANDEIAS, Ana Lília Mocito. **Síndrome do Ovário Poliquístico**. 2013. 30 p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências da Saúde como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas-Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013. Disponível em:<<http://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/4375>>. Acesso em: 05 outubro 2015.

CONWAY, Gerard; DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia; ESCOBAR-MORREALE, Héctor F; FRANKS, Stephen; GAMBINERI, Alessandra; KELESTIMUR, Fahrettin; MACUT, Djuro; MICIC, Dragan; PASQUALI, Renato; PFEIFER, Marija; PIGNATELLI, Duarte; PUGÉAT, Michel; YILDIZ, Bulent O. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 171, n. 4, p.13, 2014. Disponível em:<<http://www.ejeonline.org/content/171/4/P1.short>>. Acesso em: 25 agosto 2015.

CURI, Daniella de Grande. **Comparação entre o tratamento com metformina e orientação dietética associada a exercícios físicos em mulheres com síndrome dos ovários policísticos**. 2007. 118 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para Obtenção do Título de Mestre em Ciências-Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em:<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde04102007121316/en.php>>. Acesso em: 10 junho 2015.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthi; CHRISTAKOU, Charikleia D; KANDARAKI, Eleni; ECONOMOU, Frangiskos N. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 162, n. 2, p. 196-197, 2010. Disponível em:<<http://www.eje-online.org/content/162/2/193.short>>. Acesso em: 20 agosto 2015.

DÍAZ, Julio Francisco de la Jara; GONZÁLEZ, Carlos Ortega. Síndrome de ovario poliquístico. **Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción Volumen**, México, v. 4, n. 2, p. 61, 2011. Disponível em:<<http://www.medigraphic.com/pdfs/reproduccion/mr-2011/mr112b.pdf>>. Acesso em: 17 setembro 2015.

DUARTE, Jenny Alexandre. **Metformina e o papel no tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome do ovário poliquístico**. 2011. 24 p. Tese (Mestrado) - Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar-Universidade do Porto, Porto, 2011. Disponível em:< <http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/62331>>. Acesso em: 26 abril 2015.

FONSECA, Helena Proni; ALDRIGHI, José Mendes. Atividade física, hábitos alimentares e qualidade de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, São Paulo, p. 4, 2012. Disponível em:<<http://www.fcmscsp.edu.br/files/AO30.pdf>>. Acesso em: 01 outubro 2015.

KUBA, Valesca Mansur; CAVALIERI, Patricia M.; CHRISTÓFORO, Ângela Casillo; JUNIOR, Raul Faria; CAETANO, Rosângela; COELI, Cláudia Medina; Athayde, Amanda; Resistência insulínica e perfil metabólico em pacientes com síndrome dos ovários policísticos de peso normal e sobrepeso/obesidade. **Arq. bras. endocrinol. metab**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 1027-1029, 2006. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=439721&indexSearch=ID>>. Acesso em: 25 abril 2015.

MACHADO, Roberto Carlos. **Avaliação do uso da metformina no resultado ovulatório de pacientes portadoras da síndrome de ovários policísticos resistente ao uso isolado do citrato de clomifeno**. 2008. 123 p. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina-Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008. Disponível em:<

http://medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_mulher/teses_dissert/2008_mestrado_RobertoCarlosMachado.pdf>. Acesso em: 13 maio 2015.

MARCONDES, José Antônio Miguel; BARCELLOS, Cristiano Roberto Grimaldi; ROCHA, Michelle Patrocínio. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 6, 2011. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n1/02.pdf>>. Acesso em: 05 julho 2015.

MARTINS, Wellington de Paula; ARAÚJO, Carlos Henrique Medeiros de; NASTRI, Carolina Oliveira; REIS, Rosana Maria dos; FERRIANI, Rui Alberto; MAUAD-FILHO, Francisco. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 4, p. 230-232, 2007. Disponível em:<<http://febrasgo.luancomunicacao.net/wpcontent/uploads/2013/05/Femina354p229-34.pdf>>. Acesso em: 20 junho 2015.

MOREIRA, Ana Raquel da Silva. **Metformina no tratamento da infertilidade na síndrome do ovário poliquístico**. 2011. 45 p. Dissertação (Mestrado) - Ciclo de Estudos Integrado como requisito parcial para a obtenção do Título em Mestre em Medicina-Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2011. Disponível em:<<http://ubithesis.ubi.pt/handle/10400.6/991>>. Acesso em: 15 agosto 2015.

MOTTA, Eduardo Leme Alves da; DOMINGUES, Thaís Sanches; JÚNIOR, José Maria Soares. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Rev. Bras. ginecol. obstet**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p. 99, 2012. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=624733&indexSearch=I>D>. Acesso em: 04 agosto 2015.

NADERPOOR, Negar; SHORAKAE, Soulmaz; COURTEN, Barbora de; MISSO, Marie L.; MORAN, Lisa J.; TEEDE, Helena J. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **Human**

reproduction update, [S.l.], v. 21, n. 5, p. 571, 2015. Disponível em:<<http://humupd.oxfordjournals.org/content/early/2015/05/26/humupd.dmv025.short>>. Acesso em: 13 agosto 2015.

NETO, Danilo Glauco Pereira Villagelin; MANDEL, Fabiana; SANTOS, Roberto de; ROMALDINI, João Hamilton; CHAVES, Fátima Regina. Síndrome dos Ovários Policísticos: a importância da avaliação endócrino-metabólica. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 11, p. 692-694, 2008. Disponível em:<http://www.febrasgo.org.br/site/wpcontent/uploads/2013/05/Femina_novembro2008-691.pdf>. Acesso em: 15 junho 2015.

REIS, Karina Schavoni Scandelai Cardoso dos; MOREIRA, Rodrigo Oliveira; COUTINHO, Walmir Ferreira; VAISMAN, Fernanda; GAYA, Carolina. Avaliação antropométrica e metabólica de parentes de primeiro grau do sexo masculino de mulheres com síndrome do ovário policístico. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 7, p. 335-337, 2010. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n7/05.pdf>>. Acesso em: 10 setembro 2015.

SANTANA, Laura Ferreira; FERRIANI, Rui Alberto; SÁ, Marcos Felipe Silva de; REIS, Rosana Maria dos. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 202-204, 2008. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n4/08.pdf>>. Acesso em: 26 abril 2015.

SHAO, Ruijin; LI, Xin; FENG, Yi; LIN, Jin-Fang; BILLIG, Håkan. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. **J Exp Clin Cancer Res**, [S.l.], v. 33, p. 3-4, 2014. Disponível em:<<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-9966-33-41.pdf>>. Acesso em: 31 agosto 2015.

SILVA, Regina do Carmo; PARDINI, Dolores P.; KATER, Cláudio E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes

sensibilizadores da insulina. **Arq. bras. endocrinol. metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 282-286, 2006. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=435155&indexSearch=ID>>. Acesso em: 25 maio 2015.

SILVA, Damaris Esperque Avelino da. Prevalência de Desordens Metabólicas na Síndrome dos Ovários Policísticos. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 7, n. 41, p. 106-109, 2013. Disponível em:<<http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4837862.pdf>>. Acesso em: 14 agosto 2015.

TEEDE, H.; DEEKS, A.; MORAN, L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. **BMC medicine**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 4, 2010. Disponível em:<<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/41/>>. Acesso em: 01 setembro 2015.

YARAK, Samira; BAGATIN, Edileia; HASSUN, Karime Marques; PARADA, Meire Odete Americo Brasil; FILHO, Sergio Talarico. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, p. 406, 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n4/v80n4a11.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2015.