

USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E METFORMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA

Dayane Carlos Lins (1); Izael Gomes da Silva (1); Karina Morais Moura (2); Layane da Silva Lima (3); Márcio Adriano Fernandes Barreto (4)

- (1) *Universidade do Estado do Rio Grande do Norte*, dayaneliins98@gmail.com,
(1) *Universidade do Estado do Rio Grande do Norte*, izael.g25@gmail.com,
(2) *Universidade do Estado do Rio Grande do Norte*, karinamoura17@hotmail.com,
(3) *Universidade do Estado do Rio Grande do Norte*, laypb@hotmail.com,
(4) *Universidade do Estado do Rio Grande do Norte*, marciobioquimico@hotmail.com

Resumo: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma endocrinopatia que acomete cerca de 18% das mulheres em idade reprodutiva, representando a principal causa da anovulação crônica, sendo responsável por 75% dos casos de infertilidade ovariana. Dessa forma a terapia medicamentosa empregada na SOP busca suprimir a produção exacerbada de andrógenos e corrigir suas consequências. Nesse sentido objetivou-se no presente trabalho revisar a literatura buscando conhecer os benefícios do uso da metformina e dos anticoncepcionais orais no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico em mulheres em idade reprodutiva. A pesquisas por estudos foram realizadas nas bases de dados eletrônicas *Pubmed*, *Medline* e *Scielo*, no decorrer do mês de abril e maio de 2018. Os termos utilizados para a busca estavam inseridos nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) a saber, “*Polycystic Ovary Syndrome*” AND “*Metformin*” AND “*Oral Contraceptives*”. A análise dos artigos demonstrou que a terapia medicamentosa com contraceptivos orais e metformina revelou-se benéfica no que concerne a diminuição dos níveis séricos de testosterona e glicose, do IMC, hirsutismo, bem como na regulação do ciclo menstrual. Contudo se faz necessário um aprofundamento de pesquisas que investiguem com mais clareza os benefícios atrelados a essa opção terapêutica aplicada a SOP, bem como no que concerne os efeitos colaterais desses fármacos na mulher em idade reprodutiva.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico, anticoncepcionais orais, metformina.

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP), também conhecida como Síndrome de Stein Leventhal, é o distúrbio endócrino reprodutivo de maior incidência entre as mulheres que estão na fase reprodutiva (PEDROSO et al., 2012; CAVALCANTE FILHO et al., 2016). De acordo com o critério de Rotterdam, esta endocrinopatia acomete cerca de 18% das mulheres com idade fértil (LIMA; FERREIRA, 2017), em comparação aos antigos percentuais de 5 a 10% (SILVA et. al., 2006; COSTA et al., 2007).

Os primeiros relatos da Síndrome do Ovário Policístico foram feitos em 1935 pelos médicos Irving Stein e Michael Leventhal em estudo publicado com pacientes em idade reprodutiva que apresentavam ciclos irregulares com grandes períodos de amenorreia ou oligomenorreia, hirsutismo e ovários com aspectos policísticos, com esterilidade associada (MACHADO, 2008).

Embora se expresse de forma heterogênea, segundo o consenso de Rotterdam, a SOP pode ser diagnosticada em mulheres sem outras causas de irregularidades menstruais, de base das glândulas adrenais ou hipofisárias, pela presença de dois entre três critérios: oligo- ou anovulação, manifestada clinicamente através de distúrbios menstruais; sinais clínicos e/ou laboratoriais com diagnóstico de hiperandrogenismo; e presença de ovários policísticos na ecografia (MACHADO, 2008; DUARTE, 2012).

A SOP é uma patologia com etiologia pouco conhecida que tende a manifestar-se clinicamente através de alterações hormonais, caracterizadas por ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia) ou anovulação (amenorreia) ou ainda sangramentos uterinos disfuncionais, associados a graus variados de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial que pode ser determinado pela presença de hirsutismo, acne e infertilidade. Conhecidas as consequências desta endocrinopatia, destaca-se ainda as modificações morfológicas dos ovários, com presença de policístos (FERNANDES, 2013).

O hiperandrogenismo é considerado o marcador mais consistente da SOP, sendo este termo utilizado para descrever os sinais clínicos decorrentes do aumento da ação biológica dos andrógenos (CAVALCANTE FILHO et al., 2016). O aumento de androgênio nos ovários é um dos principais aspectos etiológicos da SOP, uma vez que, considera-se que esta síndrome resulte em um ciclo vicioso com diversos fatores que levam ao mesmo ponto de partida, o excesso de andrógenos no órgão feminino (CANDEIAS, 2013).

Várias hipóteses são levantadas para justificar o aparecimento da SOP, porém é sabido que não existe apenas um fator responsável. Assim, considera-se como possíveis causas fisiopatológicas, alterações genéticas e na função hipotalâmica ou adrenal, alteração na produção de gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH) e ainda uma disfunção na insulina que leva a resistência insulínica e a hiperinsulinemia, apresentada por grande parte das portadoras da síndrome, dando a essa patologia uma origem metabólica (PEREIRA et al., 2015).

A insulino-resistência foi identificada como um dos fatores centrais para a patogênese da SOP, uma vez que pode refletir-se na elevação dos

níveis séricos da insulina, resultando numa hiperinsulinemia, que poderá acarretar a elevação da secreção ovárica de androgénio, culminando em um crescimento folicular anormal, com ausência da formação do folículo dominante e consequente infertilidade resultante de uma anovulação crônica. Contudo, salienta-se que nem todas as mulheres afetadas pela SOP expressam dosagens séricas de insulina acima dos valores de referência (DUARTE, 2012).

A Síndrome do Ovário Policístico é uma doença com um grande impacto na mulher em idade reprodutiva, representando a principal causa da anovulação crônica, sendo responsável por 75% dos casos de infertilidade ovariana (MACHADO, 2008). Este distúrbio ovariano (anovulação ou baixa produção de progesterona) em mulheres afetadas pela SOP favorece o risco de abortos, dado que a anovulação é tida como um agente impossibilitante à gravidez (CAVALCANTE FILHO et al., 2016).

Muitas mulheres portadoras da SOP apresentam manifestações fenotípicas comum a Síndrome Metabólica (SMet), relacionadas principalmente à resistência insulínica e a obesidade visceral, apresentando maiores riscos para desenvolvimento de cardiopatias aterosclerótica, *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, dislipidemia e hipertensão (COSTA et al., 2006; MARTINS et al., 2009; PEDROSO et al., 2012). Dentre os fatores de riscos supracitados, tem-se dado maior relevância a obesidade, em virtude da distribuição visceral de gordura estar intimamente relacionada ao aumento do risco cardiovascular (COSTA et al., 2010).

De acordo com Silva e Cavalcanti (2015) a terapia medicamentosa na SOP objetiva suprimir a produção exacerbada de andrógenos e corrigir suas consequências, bem como regular o ciclo menstrual e diminuir os riscos de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de cardiopatias. Desse modo diversos autores (SOARES JUNIOR E BARACAT, 2010; CANDEIAS, 2013; CAVALCANTE FILHO et al., 2016; (PEREIRA et al., 2015) recomendam o uso de hipoglicemiantes, como as biguanidas (metformina), e anticoncepcionais orais no tratamento da SOP em mulheres em idade reprodutiva.

A metformina é um hipoglicemiante oral utilizado com muita frequência no tratamento da DM tipo 2, tendo em vista que este fármaco age aumentando a sensibilidade à ação da insulina e reduzindo a hiperglicemia, principalmente por sua ação no tecido hepático e muscular (RODRIGUES NETO et al., 2015). No que concerne aos distúrbios menstruais, a metformina regulariza o ciclo em mulheres afetadas pela SOP, e pode ainda aumentar as chances de gravidez, bem como de nascidos vivos (SOARES JÚNIOR et al., 2014).

Uma melhora na sensibilidade à insulina pode ser significativa no tratamento da SOP, uma vez que traz benefícios como redução nos níveis de androgênio, melhora no quadro de hiperandrogenismo, dos distúrbios metabólicos, da ovulação e fertilidade, assim, os agentes sensibilizadores de insulina, como a metformina, têm sido empregados como opção terapêutica em mulheres em idade fértil com SOP (LIMA; FERREIRA, 2017).

Os anticoncepcionais orais (OC), principalmente os combinados, são amplamente utilizados em mulheres com ciclos anovulatórios que apresentam hiperandrogenismo, haja vista que os estrogênios atenuam os níveis androgênicos circulantes ao aumentar os níveis séricos de SHBG (Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais) e reduzem a atividade da 5 α -redutase. Os OC são considerados opções terapêuticas de primeira escolha no tratamento do hirsutismo, bem como de outras manifestações hiperandrogênicas da SOP, sendo empregado ainda na regulação do ciclo menstrual (SOARES JÚNIOR; BARACAT, 2010; PEREIRA et al., 2015). CAVALCANTE FILHO et al., 2016).

A prevalência da SOP mostra-se significativamente alta em zonas opostas do globo terrestre, acometendo cerca de 6,5 a 8% das mulheres na Europa e 4 a 12% nos Estados Unidos (CANDEIAS, 2013). No Brasil, estima-se que esta síndrome prevaleça, em aproximadamente, 13% das mulheres em idade reprodutiva (MELO, et al., 2012). Dessa forma, torna-se necessário ampliar os estudos sobre a terapia medicamentosa empregada na SOP, uma vez que este distúrbio afeta uma grande parcela de mulheres em idade reprodutiva, impossibilitando, na maioria das vezes uma gestação.

Em face da problemática apresentada, este trabalho objetiva conhecer os benefícios do uso da metformina e dos anticoncepcionais orais no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico em mulheres em idade reprodutiva.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste de uma revisão de literatura elaborada a partir de buscas realizadas nas bases de dados eletrônicas *Pubmed*, *Medline* e *Scielo*, no decorrer do mês de abril e maio de 2018. Os termos utilizados para a busca estavam inseridos nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) a saber, “*Polycystic Ovary Syndrome*” AND “*Metformin*” AND “*Oral Contraceptives*”. Foi utilizado o filtro de tempo considerando apenas artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram tomados para análise somente artigos que tratavam da ação dos contraceptivos orais e da metformina em mulheres acometidas pela síndrome do ovário policístico, dando-se prioridade aos ensaios clínicos

randomizados. A seleção dos títulos, exclusão das repetições e posterior leitura dos resumos estabeleceram o elenco final dos estudos apresentados nessa revisão, composto de 7 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A qualidade de vida relacionada a saúde é afetada nas mulheres portadoras da Síndrome do Ovário Policístico (SOP), no entanto, os efeitos da terapia medicamentosa com a Metformina (M) e/ou Contraceptivos Orais (OC) ainda não são totalmente conhecidos (ALTINOK et al., 2018). Assim essa revisão de literatura busca elucidar os benefícios desses fármacos no tratamento da SOP em mulheres em idade reprodutiva.

Um estudo randomizado controlado buscando avaliar as mudanças na qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) dirigido por Altinok et al. (2018) durante 12 meses, agrupou mulheres com SOP para receber tratamentos com Metformina (M), Contraceptivos Orais (OC) e M + OC. A QVRS foi avaliada através de uma escala analógica visual específica para SOP e levando em consideração alguns aspectos dessa síndrome, como aparecimento de pêlos faciais e corporais, característicos do hirsutismo, e obesidade (IMC). Os OC e OC + M mostraram-se mais eficientes na melhora do aparecimento de pêlos faciais em relação ao tratamento isolado com M, contudo, houve perda significativa de peso associada a Metformina. O estudo mostrou que tanto a metformina como os anticoncepcionais orais, bem como os dois associados provocaram melhorias significativas na QVRS de mulheres com SOP.

Alpañés et al. (2017) realizando um ensaio clínico randomizado, paralelo e aberto com o objetivo de comparar a ação de um contraceptivo oral combinado com espironolactona antiandrogênica com a metformina em mulheres com SOP, durante 12 meses, constatou que os OC associados a espironolactona provocou maiores decréscimos no hirsutismo, bem como menor frequência na disfunção menstrual, quando comparados ao tratamento com metformina. Não foram encontradas diferenças significativas nas frequências de resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão quanto ao tratamento utilizado.

Em um ensaio clínico simples-cego, 102 mulheres em idade reprodutiva portadoras da SOP e da Síndrome Metabólica (SMet) foram alocadas randomicamente para metformina, OC mais flutamida e sinvastatina, durante um período de 6 meses. Após esse intervalo, notou-se que a Resistência Insulínica (RI) foi estatisticamente diferente entre os três grupos, 97,1% no grupo metformina, 76,5% no grupo flutamida + OC e 100% no grupo sinvastatina. A metformina demonstrou uma maior redução nos níveis

glicêmicos em jejum. Os níveis de triglicerídeos diminuíram consideravelmente em todos os grupos. Uma diminuição significativa do IMC foi vinculada ao tratamento com metformina e sinvastatina (MEHRABIAN et al., 2016).

Suvarna et al. (2016) observou durante um ano em seu estudo comparando a eficácia da metformina e dos anticoncepcionais orais em portadoras da SOP, em idade reprodutiva, que todas apresentavam oligomenorreia. Os contraceptivos orais regularizaram os ciclos menstruais em todas as participantes, e 72% das mulheres que receberam a metformina também tiveram seus ciclos normalizados após 6 meses de terapia, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. Também não foi observado diferença quanto ao IMC entre os dois grupos aos 6 meses.

Iwata et al. (2016) em um estudo retrospectivo realizado a partir de análises de prontuários de usuárias com diagnóstico de SOP, alocadas em subgrupos para tratamento com OC combinados, Metformina e OC + M, constataram que, após seis meses, o uso de contraceptivos orais associados a metformina, comparados à metformina isolada foi estatisticamente melhor em relação à acne, 60% e 17%, respectivamente, demonstrando uma melhora contínua, e a regulação do ciclo menstrual. A metformina apresentou melhores índices com relação a diminuição da resistência insulínica, indicado pelo índice HOMA-IR, que permaneceu estatística e significativamente menor no grupo tratado com a metformina isolada.

No ano de 2014, Christakou e colaboradores realizando um estudo comparativo entre os contraceptivos orais e a metformina quanto aos níveis séricos de marcados aterogênicos em mulheres com síndrome do ovário policístico por um período de 6 meses, dividindo-as em três grupos e submetendo-as aos seguintes tratamentos: etinilestradiol + acetato de ciproterona (OC1), etinilestradiol + drospirenona (OC2) e metformina, lograram resultados positivos quanto a diminuição dos níveis séricos de glicose, relacionado à redução dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no grupo OC1 e no grupo M, enquanto estes estavam marginalmente diminuídos no grupo OC2, sendo que a metformina provocou uma maior redução percentual de AGEs. Com relação a PCR, a metformina foi superior na diminuição desta em relação aos anticoncepcionais orais utilizados.

Para esta revisão considerou-se ainda o estudo feito por Yang e Choi (2015) também avaliando os efeitos dos anticoncepcionais orais e da metformina, na monoterapia ou combinados, no tratamento da SOP. As autoras observaram que houve uma maior redução no índice de massa corporal (IMC) nas mulheres

submetidas ao tratamento com a metformina e aumento deste em monoterapia com os contraceptivos orais. O nível de insulina foi reduzido apenas no tratamento combinado de metformina com OC e os níveis de Globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG) foram melhorados em ambos os tratamentos.

Os níveis de testosterona foram verificados em três estudos. Suvama et al. (2016) e Alpañés et al. (2017) constataram uma diminuição significativa nos níveis séricos de testosterona total (TT) e testosterona livre (TL) nas usuárias portadoras da síndrome do ovário policístico que foram submetidas aos tratamentos com anticoncepcionais orais e metformina, embora não tenha havido diferença estatística entre os dois tratamentos. Iwata et al. (2015), comparando o uso combinado e isolado de metformina e OC nos níveis séricos de testosterona, não notou diferença, em termos de melhora neste índice.

A produção excessiva de testosterona pelos ovários é resultante da resistência insulínica, uma vez que a insulina tem efeito direto na esteroidogênese ovariana, induzindo a produção de andrógenos pelos ovários e conseqüentemente diminuindo a produção de Globulina Transportadora de Hormônios Sexuais (SHBG), elevando mais ainda os níveis de testosterona livre e total, provocando com isso o hiperandrogenismo. Os achados de Suvarna et al. (2016) e Alpañés et al. (2017) evidenciaram que o tratamento com anticoncepcionais orais associados a metformina reduzem os níveis de testosterona nas mulheres com SOP, que por sua vez, pode ser refletido na diminuição das manifestações clínicas desta síndrome, que estão associadas aos níveis de testosterona, como o hirsutismo.

O principal marcador do hiperandrogenismo é hirsutismo, crescimento de pêlos terminais em áreas caracteristicamente masculina na mulher. Alpañés et al. (2017) e Altinok et al. (2018) constataram que a terapia com contraceptivos orais, bem como associados com a metformina na mulher portadora da SOP foi muito positiva, exibindo importante melhora no hirsutismo através da diminuição do aparecimento de pelos terminais, com ênfase nos pêlos faciais.

No tocante ao Índice de Massa Corporal (IMC) três autores (YANG; CHOI, 2015; MERRABIAN et al., 2016; ALTINOK et al., 2018) lograram resultados positivos quanto ao emprego da metformina e a diminuição desse índice, bem como na perda de peso. Dentre os estudos que avaliaram o IMC, apenas um (SUVARNA et al., 2016) não encontrou diferença significativa entre o emprego de OC e metformina como terapia medicamentosa para SOP e redução do IMC, chegando-se a conclusão, nesse sentido, de que o emprego de hipoglicemiantes como a metformina é válido como

terapia de escolha para redução do IMC em mulheres com sobrepeso ou obesas afetadas pela SOP, e consequente prevenção contra complicações de origem cardiovascular e/ou metabólicas que são frequentemente associadas a obesidade. Mehrabian et al. (2016) salienta que a perda de peso associada a metformina está relacionada a sua propriedade anoréxica e sua capacidade de neutralizar a expansão do tecido adiposo através da inibição direta da adipogênese.

Em dois outros ensaios clínicos randomizados, o uso de contraceptivos orais como monoterapia e conjugado a metformina, foi associado a uma melhoria significativa na regulação do ciclo menstrual (ALPAÑÉS et al., 2016; SUVARNA et al., 2016). A terapia medicamentosa empregada no tratamento da síndrome do ovário policístico visa entre outras coisas, o reestabelecimento da ovulação através da regulação do ciclo menstrual, tendo em vista que na maioria das vezes a anovulação crônica manifesta-se através da oligomenorreia ou amenorreia, provocando, geralmente, uma diminuição na fertilidade da mulher.

A resistência insulínica desempenha papel importante no desenvolvimento da SOP, uma vez que a hiperinsulinemia estimula a secreção androgênica pelos ovários, podendo resultar em uma consequente infertilidade decorrente da anovulação crônica. Pensando nisso, (CHRISTAKOU et al., 2014; YANG; CHOI, 2015; MEHRABIAN et al., 2016) investigaram em seus ensaios clínicos os níveis séricos de glicose atrelados a mulheres com SOP. Em todos os trabalhos supracitados observou-se uma redução significativa nos níveis séricos de glicose em jejum, associados ao tratamento com metformina e anticoncepcionais orais.

CONCLUSÃO

A síndrome do ovário policístico é uma endocrinopatia que acarreta várias complicações reprodutivas e metabólicas em mulheres, principalmente mulheres em idade reprodutiva, podendo acarretar a infertilidade. Neste tocante, as terapias medicamentosas mais utilizadas são hipoglicemiantes e contraceptivos orais.

Os contraceptivos orais associados a metformina mostraram-se de suma importância no tratamento do hirsutismo, na diminuição da testosterona, regulação do ciclo menstrual e nos níveis de glicose. Em contrapartida, a monoterapia com metformina revelou-se mais eficaz no que concerne a redução do IMC, atrelado a perda de peso.

Contudo se faz necessário um aprofundamento de pesquisas que investiguem com mais clareza os benefícios atrelados a essa opção terapêutica aplicada a SOP, bem como no

que concerne os efeitos colaterais desses fármacos na mulher em idade reprodutiva.

REFERÊNCIAS

ALPAÑÉS, Macarena et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. **European journal of endocrinology**, v. 177, n. 5, p. 399-408, 2017.

ALTINOK, Magda Lambaa et al. Effect of 12-month treatment with metformin and/or oral contraceptives on health-related quality of life in polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**, p. 1-5, 2018.

CANDEIAS, Ana Lília Mocito. **Síndrome do Ovário Poliquístico**. 2013. 30 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.

CAVALCANTE FILHO, Roberto Dantas et al. O EMPREGO DA METFORMINA E DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMO FORMA DE TRATAMENTO PARA A SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO. **Revista Científica FAEMA**, v. 7, n. 1, p. 66-79, 2016.

CHRISTAKOU, Charikleia et al. The benefit-to-risk ratio of common treatments in PCOS: effect of oral contraceptives versus metformin on atherogenic markers. **Hormones**, v. 13, n. 4, p. 488-497, 2014.

COSTA, Eduardo Caldas et al. Índices de obesidade central e fatores de risco cardiovascular na síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 5, p.633-638, maio 2010.

COSTA, L. O. B. F.; VIANA, Aline de Oliveira Ribeiro; OLIVEIRA, Mônica de. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 1, p. 10-17, 2007.

COSTA, L. O. B. F.; VIANA, Aline de Oliveira Ribeiro; OLIVEIRA, Mônica de. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 1, p. 10-17, 2007.

DUARTE, Jenny Alexandre. **Metformina e o seu papel no tratamento da infertilidade em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico**. 2012. 24 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2012.

FERNANDES, Ligia Gabrielli. **SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA**. 2013. 153 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia., Salvador, 2013.

IWATA, Margareth Chiharu et al. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 3, p. 215-219, 2015.

LIMA, Luciene Gonçalves; FERREIRA, Lilian Abreu. A METFORMINA NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 2, 2017.

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 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

MARTINS, Wellington de Paula et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 3, p. 111-116, 2009.

MEHRABIAN, Ferdous et al. Comparison of the effects of metformin, flutamide plus oral contraceptives, and simvastatin on the metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 21, 2016.

MELO, Anderson Sanches et al. Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 1, p. 4-10, 2012.

PEDROSO, Daiana Cristina Chielli. **Frequência e fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos.** CEP, v. 14049, p. 900, 2012.

PEREIRA, Jhuly Márcia; DE OLIVEIRA SILVA, Vanessa; CAVALCANTI, Daniella da Silva Porto. Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e Anticoncepcionais Orais. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**, v. 1, n. 1, p. 26-42, 2016.

RODRIGUES NETO, Edilson Martins et al. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

SILVA, Regina do Carmo; PARDINI, Dolores P.; KATER, Claudio E.. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p.281-290, abr. 2006.

SOARES JÚNIOR, José Maria e BARACAT Edmund Chada. O emprego dos contraceptivos orais combinados na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 11, p. 523-524, 2010.

SOARES JUNIOR, Jose Maria et al. Resistencia insulinica na Sindrome dos Ovarios Policisticos deve ser sempre tratada?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 2, p. 47-49, 2014.

SUVARNA, Yashasvi et al. Comparison of efficacy of metformin and oral contraceptive combination of ethinyl estradiol and drospirenone in polycystic ovary syndrome. **Journal of the Turkish German Gynecological Association**, v. 17, n. 1, p. 6, 2016.

YANG, Young-Mo; CHOI, Eun Joo. Efficacy and safety of metformin or oral contraceptives, or both in polycystic ovary syndrome. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 11, p. 1345, 2015.