

## O Uso de Metformina no Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos

### The Use of Metformin in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

DOI:10.34119/bjhrv4n2-036

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 03/03/2021

#### **Vitor Augusto Lima do Vale**

Discente de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Betim  
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115  
E-mail: vitoravale@gmail.com

#### **Lucas Magalhães Claros Sossi**

Médico, formado pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Betim  
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115  
E-mail: lucassossi@hotmail.com

#### **Alexandre Antonio Agnolin**

Discente de Medicina, pela Universidad Privada del Este.  
Instituição: Universidad Privada del Este, Sede central.  
Endereço: Avda. Ñe embucu esq. Caazapá, Ciudad Presidente Franco, Py. CEP:7700.  
E-mail: xandagnolin@hotmail.com

#### **Amanda Luiza do Espirito Santo Pinheiro**

Discente de Medicina, pela Faculdade Atenas  
Instituição: Faculdade Atenas, campus Sete Lagoas  
Endereço: Avenida Prefeito Alberto Moura, 6000, Distrito Industrial - Sete Lagoas,  
Minas Gerais  
E-mail: mandylupinheiro@gmail.com

#### **Bruno Pithon Costa Souza**

Discente de Medicina, pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais,  
CEP: 36033-003  
Email: bruno.souza50@gmail.com

#### **Caroline Anastácio Ferrari**

Discente de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte  
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte, campus Buritis  
Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685 - Buritis, Belo Horizonte - Minas  
Gerais, CEP: 30575-180,  
E-mail: carolineanastacio24@gmail.com

**Gabriel Seixas de Souza**

Discente de Medicina, pela Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Juiz de Fora  
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora-Minas Gerais,  
CEP: 36036-900,  
E-mail: gabriellsouza2011@hotmail.com

**Gabriela Ferreira Paticcíe**

Discente de Medicina, pela Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Juiz de Fora  
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora-Minas Gerais,  
CEP: 36036-900,  
E-mail: gabrielafpaticcie@gmail.com

**Mateus Henrique Toledo Lourenço**

Discente de Medicina, pela Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Juiz de Fora  
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora-Minas Gerais,  
CEP: 36036-900,  
E-mail: mateushenriquejf@outlook.com

**Otávio Cosendey Martins**

Discente de Medicina, pela Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Juiz de Fora  
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora-Minas Gerais,  
CEP: 36036-900,  
E-mail: otaviocosendey@hotmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a doença endócrina mais comum entre mulheres em idade reprodutiva e corresponde à principal causa de anovulação. Além de suas principais manifestações clínicas, a doença tem grande relação com hiperinsulinismo e resistência à insulina. Assim, tal associação entre SOP e resistência insulínica desencadeou a realização de estudos sobre o uso de metformina no tratamento da síndrome, tendo em vista sua ação comprovada como sensibilizador de insulina. **METODOLOGIA:** O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com objetivo de esclarecer o impacto do uso de metformina na SOP. **RESULTADOS:** Como referencial ao artigo, foram selecionados dez estudos de revisões, quatro ensaios clínicos, duas diretrizes, um estudo prospectivo e um manuscrito. **DISCUSSÃO:** O uso de metformina no tratamento da SOP apresentou resultados de significativa relevância, principalmente em pacientes com obesidade e hiperinsulinemia: a droga diminui Índice de Massa Corporal (IMC) e os níveis de insulina em jejum. Todavia, foi evidenciado que a metformina em comparação a outros medicamentos apresenta resultados mais baixos em taxa de ovulação. **CONCLUSÃO:** A metformina se mostrou eficaz como terapia combinada com Clomifene e Letrozol no tratamento da SOP, porém não houve um consenso quanto ao uso em monoterapia.

**Palavras-chaves:** SOP, hiperinsulinismo, resistência insulínica, obesidade, metformina.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease in women at reproductive age and it is the main cause of anovulation. In addition to the main clinical manifestations, the disease has a big relation to hyperinsulinism and insuline resistance. So, the association between PCOS and insuline resistance motivated studies about the use of metformin on this syndrome treatment due to the proven drug action as an insulin sensitizer. **METHODS:** The study is a narrative review of literature and it has the goal of clarify the impact of using metformin on the PCOS treatment. **RESULTS:** As a reference to the article, there were selected ten review studies, four clinical trials, two guidelines, one prospective study and one manuscript. **DISCUSSION:** The use of metformin on PCOS treatment presented some significant results mainly in patients with obesity and hyperinsulinemia: the drug decreases Body Mass Index (BMI) and it decreases fasting insulin levels. However, it was evidenced that metformin in comparing to other drugs shows lower results in ovulation rate. **CONCLUSION:** The metformin has been shown to be effective as combined therapy with Clomiphene and Letrozole in treatment of PCOS, however, there is no consensus about using the drug as monotherapy.

**Keywords:** PCOS, hyperinsulinism, insuline resistance, obesity, metformin.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a doença endócrina mais comum de mulheres em idade reprodutiva, além de ser a principal causa de anovulação (TANNUS S e KOL S, 2015). É uma condição heterogênea, sendo as principais manifestações clínicas: infertilidade (74%), hirsutismo (69%), amenorreia (51%) e obesidade (41%) (PENZIAS A, et al., 2017). A síndrome tem etiologia incerta, determinada pela interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais (SPRITZER PM, 2014), associando-se a perturbações no eixo neuroendócrino reprodutor, com aumento de secreção de hormônios androgênicos (FONSECA AN, et al., 2004).

Além disso, observa-se relevante relação entre SOP e hiperinsulinismo e resistência à insulina, estando presente em 60-80% de todas as mulheres afetadas, chegando a 95% das mulheres obesas afetadas (DEUGARTE CM, et al., 2005). Em nível central, a insulina associa-se a distúrbios secretórios de LH e, em nível periférico, através do aumento da expressão do gene C<sub>1</sub>P17 e da atividade do citocromo P450c17, está envolvida na secreção de andrógenos pelos ovários (EHRMANN DA, 2005). Recentemente, propôs-se haver aumento anormal intrínseco da sensibilidade à insulina pelas células da teca ovariana nas pacientes acometidas pela SOP (BAILLARGEON JP e NESTLER JE, 2006). Além disso, a insulina também reduz a síntese da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) pelo fígado, aumentando, portanto, sua fração

livre. Parece, ainda, potencializar a síntese androgênica adrenal estimulada por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (EHRMANN DA, 2005).

Dessa forma, a intensa associação entre SOP e resistência insulínica motivou a realização de uma série de estudos buscando a possibilidade de uso de medicamentos sensibilizadores de insulina no tratamento da síndrome, entre eles a metformina. A metformina é um antidiabético da classe das biguanidas e é considerado o tratamento farmacológico de primeira linha para diabetes tipo 2 (sozinho ou em combinação com terapias para a redução da glicose) (FLORY J e LIPSKA K, 2019) Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente esclarecido, mas sabe-se que o medicamento atua no fígado realizando a inibição da via gliconeogênica por bloquear uma lançadeira redox mitocondrial, além de ser um sensibilizador de insulina e também atuar no lúmen intestinal (RENA G, et al., 2017).

O presente estudo busca, então, estabelecer, com base nos estudos analisados durante a revisão de literatura, a relação entre o uso de metformina e o tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. As bases de dados utilizadas para a busca dos artigos foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS) e PubMed Central (PMC) Os artigos foram identificados pelos seguintes descritores: “Polycystic Ovary Syndrome”, “Metformin”. Não houve restrição quanto ao idioma ou ao ano de publicação dos estudos. Os critérios de inclusão dos artigos na revisão foram: conter descrição sobre a SOP; conter descrição sobre mecanismo de ação e aplicabilidades da metformina; conter avaliação das principais manifestações clínicas da SOP, focando no tratamento com a metformina. Os critérios de exclusão foram: falta de metodologia detalhada no estudo; estudos cujos resultados se basearam unicamente no uso de fármacos diferentes da metformina. A busca pelos artigos se deu em duas etapas: inicialmente, houve a seleção, a partir dos descritores, de um total de 32 artigos, por meio da leitura do resumo e baseando-se nos critérios de inclusão; na segunda etapa, foram descartados 14 estudos, baseando-se nos critérios de exclusão. Ao final do estudo, foram utilizados 18 artigos.

### 3 RESULTADOS

Os artigos analisados foram publicados em periódicos nacionais e internacionais. Foram selecionados dez estudos de revisões, quatro ensaios clínicos, duas diretrizes, um estudo prospectivo e um manuscrito. O mais recente estudo foi publicado no ano de 2019 e o mais antigo no ano de 2004. Dos 18 estudos selecionados, 7 tiveram maior relevância e correspondem a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica do estudo. Esses trabalhos foram separados de acordo com o título, autoria/ano de publicação, periódico publicado e método empregado no estudo, conforme Tabela 1.

Tabela 1: Principais estudos que evidenciam a relação na utilização da metformina e o tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos.

Título	Autoria/Ano	Periódico	Metodologia
Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline	<u>Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine</u> , 2017.	Fertility and Sterility	Revisão
Metformin in 2019	FLORY, J et al., 2019.	JAMA	Revisão
The mechanisms of action of metformin	RENA, G et al., 2017.	Diabetologia	Revisão
Ovulation induction in polycystic ovary syndrome	TANBO, T et al., 2018.	<u>Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica</u>	Revisão
Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study	Rencher SF et al., 2018.	Journal of Ovarian Research	Ensaio Clínico
Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovarian syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility	TANG T et al., 2012.	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisão
Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome	LEGRO RS et al., 2007.	The New England Journal of Medicine	Ensaio Clínico

Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

### 3.1 USO DE METFORMINA NA PACIENTE COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

Metformina é um medicamento hipoglicemiante oral pertencente à classe Biguanidas, é indicada para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 e obesos. O principal efeito terapêutico da metformina é o controle glicêmico, e o seu mecanismo de ação é a diminuição da gliconeogênese, da absorção intestinal de glicose, e da lipólise e o aumento da captação periférica de glicose.

Neste contexto, o uso da metformina para tratamento da SOP apresentou dados de grande relevância, uma vez que a maioria das pacientes são obesas e apresentam hiperinsulinemia. De acordo com Xu Y, et al. (2017), a droga da classe das Biguanidas escolhida como forma de tratamento para SOP, diminui consideravelmente o Índice de Massa Corpórea (IMC) e os níveis de insulina em jejum, melhorando assim a sensibilidade à insulina, hiperandrogenismo, ciclo menstrual e ovulação (XU Y, et al., 2017). Nesse sentido, o estudo de Rencher SF, et al. (2018), utilizou como modelo para o experimental rato *in vivo*, com o objetivo de comparar os efeitos terapêuticos da metformina e do resveratrol na SOP. O estudo demonstra uma significativa perda de peso com o uso da metformina, em que apresenta efeito indutor sobre a enzima Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK) intracelular, agindo na redução da enzima acetil CoA carboxilase (ACC) diminuindo a biossíntese de ácidos graxos e, em seguida, aumenta a  $\beta$ -oxidação, sendo todos esses fatores contribuintes para a redução de peso (RENCBER SF, et al., 2018). Além dos benefícios já apresentados, o experimento mostrou que o resveratrol e a metformina podem regular a ovulação, atuando sobre os hormônios gonadotróficos e apresentou resultado importante na manutenção da foliculogênese.

O estudo Tanbo B, et al. (2018), mostra que a metformina em comparação a outros medicamentos apresenta resultados mais baixos em taxa de ovulação (TANBO T, et al., 2018). Porém, de acordo com a publicação é um medicamento barato, o que torna mais acessível para os pacientes com SOP. Além disso, o estudo demonstra que o efeito terapêutico da metformina reduz o risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovárica, um efeito colateral dos tratamentos de infertilidades. Por último, sob a perspectiva dos efeitos adversos do uso da metformina exige cuidado, pois de acordo com Morley, et al. (2017) o uso de metformina eleva os efeitos gastrointestinais nas pacientes com SOP (MORLEY LC, et al., 2017).

### 3.2 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA O PACIENTE COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO INFÉRTIL

O uso da metformina em combinação com o citrato de clomifeno (CC), mostrou-se ser uma terapia promissora para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos. Dessa forma, evidenciou-se que mulheres portadoras da SOP que receberam CC, metformina ou ambos, por um período de até 6 meses apresentaram aumento das taxas de fertilidade. A principal desvantagem deste estudo foi que incluiu principalmente mulheres obesas mórbidas com um IMC médio  $> 35 \text{ kg} / \text{m}^2$  e, portanto, seus resultados não podem ser generalizados para todas as pacientes com SOP (LEGRO RS, BARNHART HX, SCHLAFFS WD, N. Engl. J. Med. 356 6, 2007). Contudo, de acordo com Moll et al (2006), aquelas que receberam o fármaco hipoglicemiante, como terapia medicamentosa, apresentaram menor taxa de ovulação quando comparada ao placebo, além de não elucidar diferença no período gestacional ou nos índices relacionados ao aborto espontâneo. Diante disso, foi elaborada uma diretriz, pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana de Medicina da Reprodução, em que o CC foi recomendado como opção farmacológica na indução da ovulação nas pacientes portadoras da SOP e que, a metformina, poderia ser utilizada como adjuvante nas mulheres que possuem tolerância diminuída à glicose (GRUPO DE WORKSHOP DE CONSENSO PCOS PATROCINADO POR THESSALONIKE ESHRE/ ASRM, 2008).

Em uma revisão recente da Cochrane, que incluiu 3.495 mulheres inférteis com SOP, nos mostrou que a metformina apresenta resultados satisfatórios ao ser comparada com citrato de clomifeno para tratar SOP em mulheres não obesas, em contrapartida, o estudo também destaca que mulheres obesas que usam metformina não obtiveram os mesmos resultados em comparação às mulheres com IMC  $< 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ . (TANG T, LORDL JM, NORMAN RJ, YASMIN E, BALEN AH, 2012). Isto se deve porque a obesidade está associada a resistência à insulina e logicamente uma secreção excessiva de insulina para compensar a resistência. O problema é que esse excesso de insulina causa alguns efeitos negativos como por exemplo, um aumento local dos níveis de andrógenos livres, causando um ambiente instável para o desenvolvimento dos folículos ovarianos. Esse aumento acontece porque a insulina diminui a secreção de globulinas ligadoras de hormônios sexuais. Outro efeito desse aumento local de andrógenos livre é que causa um feedback negativo sobre a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH), causando mais instabilidade para que ocorra um ciclo normal.



Analisando os dados, podemos avaliar o uso da metformina como favorável em grupos específicos de mulheres com SOP. Sendo eficaz juntamente com o tratamento padrão (CC + modificadores de estilo de vida) como também sendo usada de forma isolada. Constatamos que para um tratamento de metformina ser eficaz, as mulheres diagnosticadas com SOP devem estar dispostas a modificarem seu estilo de vida para um melhor tratamento, onde estudos indicam que o IMC está ligado de forma primordial aos resultados do tratamento com metformina em mulheres com SOP. (MARTINEZ-BERMEJO E, LUQUE-RAMIREZ M, ESCOBAR-MORREALE HF, 2007).

### 3.3 METFORMINA NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM PACIENTES COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

Segundo Arie et al. Uma das principais características da síndrome do ovário policístico é a anovulação crônica, visto que os pacientes tem concentração sanguínea alterada dos hormônios gonadotróficos, FSH e LH (ARIE WMY, et al., 2019). Esse desequilíbrio hormonal causa estimulação inadequada dos ovários e produção aumentada dos androgênios intraovarianos que inibem a maturação folicular e induzem atresia folicular (ARIE WMY, et al., 2019).

O tratamento tradicional para a anovulação é o Clomifene, entretanto, evidências atuais demonstram eficácia da combinação entre o Clomifene e a Metformina e da monoterapia com a metformina (ARIE WMY, et al., 2019).

A metformina provavelmente desempenha seu papel na melhoria da indução da ovulação em mulheres com SOP por meio de uma variedade de ações, incluindo a redução dos níveis de insulina e alteração do efeito da insulina na biossíntese de andrógenos ovarianos, proliferação de células da teca e crescimento endometrial (MATHUR R, et al., 2008).

Além disso, potencialmente através de um efeito direto, ele inibe a gliconeogênese ovariana e, portanto, reduz a produção de androgênio ovariano (MATHUR R, et al., 2008).

Estudos mostram um aumento do hormônio Luteinizante (LH) em pacientes que receberam terapia combinada de Clomifene e Metformina, isso demonstra uma possível ação da metformina na fisiopatologia da anovulação (LOPEZ BE, et al., 2017). Além disso, pacientes em terapia combinada tiveram melhoras importantes e menos recorrência vista na ultrassonografia (LOPEZ BE, et al., 2017).



Comparada a placebos, a Metformina mostra efeitos positivos na indução de ovulação (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017). Entretanto, apresenta efeitos quase insignificantes comparados aos tratamento com Clomifene e Letrozol, assim a combinação entre esses medicamentos e a metformina se mostra mais interessante que a monoterapia com a Metformina (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após a realização do estudo, é possível observar que há um consenso na utilização da metformina como terapia combinada no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos, tanto com Clomifene quanto Letrozol. Porém, é necessário relatar que houve divergência entre autores quanto à eficácia da utilização da metformina como monoterapia se comparado com o uso, também em monoterapia, dos medicamentos já citados. Dessa maneira, a metformina surge como alternativa para o tratamento da doença, apresentando resultados positivos na regulação da ovulação, entretanto, a forma de uso do fármaco (monoterapia ou terapia combinada) merece um maior número de estudos para resolução desse questionamento.

## REFERÊNCIAS

ARIE WMY, et al. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. FEMINA, [S. l.], v. 37, n. 11, p. 586-602, 7 nov. 2019.

Baillargeon JP e Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity of insulin? J Clin Endocrinol Metab 2006; v. 91, pp. 22-4. 2006.

Choe HM, et al. Monitoring safety and effectiveness in patients receiving metformin. Am J Health Syst Pharm. v. 61, n. 15, pp. 1550-1. 2004.

DeUgarte CM, et al. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil Steril. v. 83, n. 5, pp. 1454-60. 2005.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. v. 352, n. 12, pp. 1223-36. 2005.

FDA.Labelinformation:glucophagehttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s0231bl.pdf. Accessed April 16, 2019.

Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019 May 21;321(19):1926-1927. doi: 10.1001/jama.2019.3805. PMID: 31009043; PMCID: PMC7552083.

Fonseca AM, et al. Síndrome dos ovários policísticos. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia Endócrina – manual de normas. São Paulo: Roca Ltda; p. 215-31. 2004.

LOPEZ B, et al. Metformina en el tratamiento del síndrome de ovarios poliúísticos. un ensayo clínico aleatorizado. Revista Científica Ciência Médica , [S. l.], v. 20, n. 2, p. 45-52, 19 dez. 2017.

MAERTINEZ-BE, et al. Obesidade e a síndrome dos ovários policísticos. [S.l.]. 2007.

MATHUR R, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. American Journal of Obstetrics & Gynecology, [S. l.], p. 596-609, 1 dez. 2008.

MORLEY, LC, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2017; 2017.

Penzias, A., et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertility and Sterility, v. 108, n. 3, pp. 426-441. 2017.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil Steril. V. 108, n. 2, pp. 426-441. 2017.

Rena G, et al.. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. v. 60, n. 9, pp. 1577-1585. 2017.

RENCBER, Selenay Furat; OZBEK, Sema Kurnaz; ERALDEMđR, Ceyla; SEZER, Zehra; KUM, Tugba; CEYLAN, Sureyya; GUZEL, Elif. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. *Journal of Ovarian Research*, 2018.

SPRITZER, Poli Mara. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metab*. vol.58, n.2, pp.182-187. 2014.

TANBO, Tom; MELLEMLAKKEN, Jan; BJERCKE, Sverre; RING, Eva; ÅBYHOLM, Thomas; FEDORCSAK, Peter. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet Scand*, v. 97, n. 10, pp. 1162-1167. 2018.

Tannus S, et al. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Womens Health (Lond)*. v.11, n. 6, pp.901-12. 2015 Nov.

XU, Y, et al. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS:a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, v. 296, n. 4, pp. 661-677. 2017.

YARAK, Samira et al. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. [S.l]. 2005.