

INDICAÇÃO DE METFORMINA EM PACIENTES ANOVULATÓRIAS

INDICATION OF THE USE OF METFORMIN IN ANOVULATORY PATIENTS

DÉBORA OHASI QUEIROZ SOARES^{1*}, DENISE SUEMY ROCHA HASHIMOTO¹, NOELLY SILVA BORBUREMA¹, MARIANA GAMA KER¹, ANDREA ZERINGOTA DE CASTRO MACHADO², JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA³

1. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH; 2. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH; Graduada em Fisioterapia pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Mestre em Educação Física e Desporto pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro; 3. Graduado em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH

* Rua Doutor Júlio Otaviano Ferreira, 1048/apt. 101, Cidade Nova. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 31170-200. deborahasi@gmail.com

Recebido em 01/12/2016. Aceito para publicação em 15/02/2016

RESUMO

Entre os agravantes relacionados à infertilidade feminina, estes possuem alta probabilidade de serem provocados por complicações da anovulação, em especial, à Síndrome do Ovário Policístico (SOP), também conhecida como Síndrome da Anovulação Crônica Hiperandrogênica. Sabe-se que esta síndrome está, também, relacionada ao aumento da resistência à insulina, condição característica de portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, além do quadro de hiperandrogenismo. Nesse contexto, observou-se por meio dos estudos, que o uso terapêutico do fármaco Metformina nessas pacientes provocou melhorias nas concentrações glicêmicas, além da diminuição de androgênios circulantes e foliculares, juntamente com efeitos benéficos indiretos para os oócitos em desenvolvimento. Dessa forma, o uso alternativo do fármaco citado em pacientes portadoras de SOP, apresenta elevado potencial na indução da ovulação, visto que aumenta a sensibilidade à insulina e reduz níveis hormonais, resultando em ciclos ovulatórios e regulares. Com o presente trabalho, objetivou-se, portanto, discutir a eficácia da terapêutica alternativa com Metformina em portadoras de SOP, uma vez que esse medicamento é um agente anti-hiperglicêmico que melhora a tolerância à glicose em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Entende-se, portanto, que o uso alternativo da Metformina em portadoras de SOP anovulatórias demonstra efeitos benéficos e possível retorno da ovulação.

PALAVRAS-CHAVE: Anovulação, metformina, síndrome do ovário policístico, resistência insulina.

ABSTRACT

Aim: Among the aggravating related to female infertility, these are highly likely to be caused by complications of anovulation, in particular, the Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), also

known as anovulation Chronic Syndrome hyperandrogenism. It is known that this syndrome is also associated with increased insulin resistance, characteristic condition of patients with type 2 diabetes mellitus, in addition to hyperandrogenism condition. In this context, it was found through studies that the therapeutic use of drug Metformin in these patients led to improvements in glucose concentrations, besides the decrease of circulating and follicular androgen, together with indirect beneficial effect on the oocytes under development. Thus, the alternative use of said drug in patients with PCOS has a high potential for induction of ovulation, by increasing insulin sensitivity and reducing hormonal levels, and resulting in regular ovulatory cycles. With this study, we aimed, therefore, discuss the effectiveness of alternative therapy with metformin in women with PCOS, as this drug is an anti-hyperglycemic agent which improves glucose tolerance in patients with diabetes mellitus type 2. Therefore, the alternate use of metformin in anovulatory women with PCOS shows beneficial effects and possible return of ovulation.

KEYWORDS: Anovulation, metformin, polycystic ovary syndrome, insulin resistance.

1. INTRODUÇÃO

Segundo Wiess & Clapauch (2014)¹, a infertilidade apresenta o conceito de uma falha na concepção, sem métodos contraceptivos, em mulheres com menos de 35 anos após um ano e mulheres com mais de 35 anos após seis meses de relações sexuais regulares. Nessa perspectiva, informações epidemiológicas demonstram que cerca de 10% a 15% dos casais são inférteis, sendo considerado um fenômeno comum nas sociedades desenvolvidas. Uma pesquisa realizada por Lindsay & Vi-

trikas (2015)² de 2006-2010 apresentou que mais de 1,5 milhões de mulheres norte-americanas ou 6% da população casada de 15 a 44 anos de idade relataram infertilidade; bem como 6,7 milhões de mulheres relataram diminuição da capacidade de engravidar. Acrescentou que dentre os casais de 15 a 44 anos de idade, quase 7 milhões usaram serviços de infertilidade em algum momento.

Diante disso, entre os fatores que desencadeiam a infertilidade, pode-se destacar: a idade avançada, a obesidade e as drogas por manifestarem um efeito negativo na fertilidade, além de diferentes transtornos hipotalâmicos, pituitários, tireoidianos, adrenais e ovarianos. Assim, a infertilidade feminina possui a chance de 25 a 50% de ser provocada devido às complicações de anovulação¹. Quando há ciclos regulares, dor na região inferior do abdômen durante o ciclo por algumas horas e mucosa abundante, é sugestivo o processo de ovulação, porém até 10% das mulheres com estas características podem se tornar anovulatórias¹.

De acordo com Laven *et al* (2002)³, aproximadamente 80% de pacientes anovulatórias possuem o hormônio folículo estimulante (FSH) e um nível normal de estradiol. Acrescenta que a anovulação pode ser classificada na base de ensaios hormonais séricos, tendo uma baixa concentração de gonadotrofina e estrogênio. Sendo assim, o conjunto de baixos níveis de estrogênio e de elevados níveis de gonadotrofina é um indicador de um defeito primário no ovário.

Nesse contexto, é válido dissertar sobre a síndrome do ovário policístico (SOP), alteração anatômica dos ovários associada, muitas vezes, a disfunções no eixo neuroendócrino reprodutor devido a não regulação e a produção elevada de hormônios androgênicos⁴. Essa patologia é mais comum em mulheres que se encontram no período reprodutivo (menacme), especialmente em adolescentes, e as principais características relacionadas à SOP são a anovulação crônica e as irregularidades menstruais⁵. Além disso, as portadoras de SOP possuem concentrações não fisiológicas de hormônio luteinizante (LH) e níveis constantes e baixos de FSH decorrente de desregulações primárias do sistema hipotálamo-hipofisário ou de retroalimentação inadequada por esteroidogênese anormal de glândulas periféricas. A SOP ainda pode ser acompanhada por hiperinsulinemia, o que pode agravar e aumentar os distúrbios neurohormonais⁴.

Ainda de acordo com Wiess & Clapauch (2014)¹, a estimulação da ovulação deve ser monitorada por série transvaginal devido à possibilidade do surgimento de cistos ovarianos e a síndrome de hiperestimulação ocorrer mesmo com agentes orais em pequenas doses. O tratamento recomendado é o uso de Clomifeno, droga de primeira linha para a gestão de infertilidade anovulatória, e a Metformina é indicada para alterações metabó-

licas como pré-diabetes, segundo Mortada & Williams (2015)⁶. Contudo, a Metformina também pode ser adicionada ao Clomifeno em pacientes resistentes à insulina, de acordo com Wiess & Clapauch (2014)¹. Além disso, menciona uma recente revisão que descreveu que o co-tratamento com Metformina e Clomifeno melhorou a ovulação e a taxa de gravidez clínica, mas não melhorou a taxa de nativivos em comparação com apenas o Citrato de Clomifeno. No entanto, em mulheres obesas e naquelas resistentes ao Clomifeno, a associação de Metformina foi descrita para melhorar as taxas de nascidos vivos¹.

Nessa perspectiva, visto que grande parte das portadoras de Síndrome do Ovário Policístico compartilham a condição de aumento da resistência à insulina e hiperandrogenismo, supõem-se que o uso terapêutico de Metformina em pacientes com SOP anovulatórias mostra-se benéfico com possível retorno à ovulação. Portanto, o objetivo do presente trabalho baseou-se na análise do uso da Metformina em pacientes anovulatórias, como as portadoras de SOP, e também na discussão das vantagens e desvantagens da administração desse medicamento em pacientes com essa condição.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo constituiu-se de uma revisão de literatura realizada entre agosto e novembro de 2015, baseada em bancos de dados como Biblioteca Virtual em Saúde, *Scientific Electronic Library Online* e Pub Med, sem período determinado, nas línguas portuguesa e inglesa. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando os descritores “anovulação”, “metformina”, “síndrome do ovário policístico” e “resistência à insulina”. Utilizou-se 16 artigos e os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem do uso terapêutico da Metformina em pacientes anovulatórias, além de estudos sobre a síndrome do ovário policístico e a resistência à insulina em mulheres obesas e não obesas. Foram excluídos os estudos que relatavam diferentes causas de infertilidade e anovulação, além do uso de Metformina em outras comorbidades que não as de interesse.

3. DESENVOLVIMENTO

A Segundo pesquisas, os distúrbios da ovulação são responsáveis por cerca de 30% dos casos de infertilidade entre as mulheres. Estes podem apresentar-se na forma de ciclos menstruais irregulares menores do que vinte e um dias (polimenorreia), ciclos maiores do que trinta e cinco dias (oligomenoreia) ou até mesmo na ausência do ciclo menstrual, também conhecida como amenorréia. A irregularidade ou a suspensão do período menstrual culminando no quadro de anovulação deve-se a distintos fatores, sendo eles passíveis ou não de tratamento⁷.

Entre as causas principais relacionadas à anovulação destaca-se, em primeiro plano, a Síndrome do Ovário Policístico (SOP), também conhecida como Síndrome da

Anovulação Crônica Hiperandrogênica, responsável por cerca de 70% dos casos. De acordo com a *American Society of Reproductive Medicine*, a partir do Consenso de Rotterdam, é necessário que a mulher apresente pelo menos dois dos três critérios a seguir para ser diagnosticada com a síndrome, sendo eles: oligovulação e ou anovulação; hiperandrogenismo; e detecção de ovários policísticos à ultrassonografia. Além disso, segundo declarações da *AE-PCOS Society*, esta síndrome está, também, relacionada ao aumento da resistência à insulina, condição comumente encontrada em portadores de *Diabetes Mellitus* tipo II.

Outros fatores relacionados à anovulação que merecem destaque são o Hipogonadismo hipogonadotrófico – condição caracterizada pela falha na glândula pituitária, comprometendo a produção adequada de hormônios sexuais – e a perda de peso relacionada à realização excessiva de atividades físicas, culminando em amenorreia por redução da produção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofina. Além disso, a Hiperprolactinemia pode também ocasionar um quadro de ausência do ciclo menstrual, impossibilitando a ovulação, assim como ocorre na Falência Ovariana Prematura ou Menopausa Precoce. No entanto, esta última determina uma condição irreversível, cessando de forma permanente a liberação de oócitos. Em relação às anomalias genéticas, condições como a Síndrome de Turner (45, X) e algumas estruturais do cromossomo X – por exemplo, a Síndrome da Insensibilidade Androgênica – podem causar insuficiência ovariana com consequente quadro de anovulação⁷.

Percebe-se, portanto, que segundo dados fornecidos por Hamilton-Fairley & Taylor (2003)⁷ diversas são as causas relacionadas à ausência ou a inadequada ovulação, sendo estas um fator relevante para a infertilidade. No entanto, algumas dessas condições podem ser reversíveis se tratadas de maneira correta e eficaz.

Nesse contexto, percebe-se que um dos fatores que garantem a adequada ovulação é a produção correta de esteroides sexuais, que após síntese, ganham a circulação sanguínea e quase a totalidade destes se acoplam junto às proteínas plasmáticas. Conforme Yarak *et al.* (2005)⁸, a maior parte dos esteroides estão mecanicamente inativos, já que 80% dos esteroides circulantes estão ligados a uma proteína sintetizada pelo fígado, a β -globulina (SHBG), enquanto 19% à albumina, e apenas 1% é fração livre. Esta última é determinante dos efeitos biologicamente ativos dos andrógenos, ou seja, uma mínima dosagem hormonal é capaz de manter o organismo humano em completa higidez, e uma simples alteração ou desequilíbrio de dosagens podem provocar distúrbios homeostáticos⁸.

Dessa forma, segundo o autor citado anteriormente, o portador da resistência à insulina, em resposta ao organismo, inicialmente, realiza um esforço corporal para manter o equilíbrio. Por isso, devido ao quadro de hipo-

glicemia, o pâncreas vai responder com maior produção de insulina e a cronicidade desse processo pode desencadear a chamada hiperinsulinemia, acompanhado de anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-ovários resultando na (1) estimulação da produção de andrógenos pela teca, aumentando a chance da desenvoltura do hirsutismo, acne, distúrbio menstrual ou até mesmo virilismo; (2) na diminuição da conversão de andrógenos em estradiol; (3) na diminuição da produção de SHBG pelo fígado, e o somatório dessa problemática culmina no hiperandrogenismo bioquímico. Dessa forma, a alta de andrógenos resulta na formação de estrogênio, e este, por retroalimentação negativa do tipo alça longa, irá inibir a liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Como consequência, haverá alteração do ciclo, tornando possível o aparecimento de casos anovulatórios. Por isso, há uma relação contínua entre a resistência à insulina e a anovulação⁸.

Além do quadro de resistência à insulina e hiperandrogenismo, o sobrepeso é uma condição comumente percebida em pacientes portadoras de SOP, sendo também uma realidade da sociedade moderna que atinge proporções epidêmicas em alguns países. Para as mulheres com SOP, um excesso de gordura corporal acentua a resistência à insulina e suas sequelas clínicas associadas⁹. O agravamento da obesidade é explicável pelo fato de o tecido adiposo ser um órgão endócrino capaz de secretar diversas substâncias que interferem no metabolismo dos carboidratos e lipídios. A coexistência da SOP com a obesidade exerce um efeito sinérgico e deletério sobre o metabolismo da glicose¹⁰. Consequentemente, a insulina estimulará a secreção de LH e androgênios ovarianos e diminuirá a ligação de hormônio sexual à globulina. A obesidade central e IMC são os principais determinantes da resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia. A taxa de resistência à insulina em mulheres com SOP é 50-80% e a maioria destas são obesas⁹.

O autor supracitado afirma que o sucesso do tratamento da obesidade e da hiperinsulinemia é capaz de reverter os efeitos deletérios. Sendo assim, mais gonadotrofinas são necessárias para atingir a ovulação nas mulheres resistentes à insulina. Assim, como a obesidade exacerba os sinais e os sintomas de resistência à insulina, em seguida, a perda de peso pode inverter este processo, melhorando a função ovárica e as anormalidades hormonais associadas. A perda de peso induz uma redução das concentrações de insulina e de androgênio e um aumento de hormônios sexuais ligados a concentrações hormonais.

Curiosamente, em mulheres obesas com SOP, uma redução de peso de apenas 5-10% do peso corporal é suficiente para restaurar a função reprodutiva em 55-100% no prazo de seis meses¹⁰. Dessa forma, é válido lembrar que uma mudança no estilo de vida tem as van-

tagens de ser eficaz e de custo financeiro mínimo, provocando menos efeitos colaterais. Além disso, é considerada a primeira linha de tratamento, antes mesmo de entrar com a medicação apropriada em mulheres obesas com infertilidade anovulatória associada à SOP.

Diante do exposto e da tentativa de retorno à ovulação, principalmente, em portadoras da Síndrome do Ovário Policístico, estuda-se a eficácia do uso alternativo do fármaco Metformina nessas pacientes. Nesse contexto, de acordo com Cahill & O'Brien (2015)¹¹, a Metformina é um agente anti-hiperglicêmico que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo a glicose plasmática tanto basal como pós-prandial. Os mecanismos de ação farmacológicos são diferentes de outras classes de hipoglicemiantes orais. Esse medicamento reduz a produção hepática e a absorção intestinal de glicose, e melhora a sensibilidade à insulina através do aumento da absorção e da utilização de glicose periférica.

A Metformina não produz hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ou indivíduos normais e não provoca hiperinsulinemia. Assim, com a administração desse fármaco, a secreção de insulina em jejum mantém inalterada, enquanto os níveis de insulina e a resposta dela no plasma ao longo do dia podem realmente diminuir. Dessa forma, pesquisas estão sendo feitas em relação ao uso da Metformina em pacientes anovulatórias, visto que a resistência à insulina e o aumento dos hormônios androgênicos são fatores comuns em mulheres com SOP, e existe associação conhecida entre as concentrações de insulina e a infertilidade anovulatória¹¹. No entanto, há algum tempo as suas propriedades como um agente de sensibilização à insulina têm sido exploradas, em relação à sua aplicabilidade para mulheres com SOP.

Nessa perspectiva, entende-se que a maior parte dos trabalhos, assim como nos dados bibliográficos, é favorável a utilização da Metformina no tratamento da SOP, em especial, em mulheres acima do peso. Análogo a isso, Hamed (2013)¹² acredita no grande potencial do fármaco na indução da ovulação conforme o aumento da sensibilidade à insulina e, também, na redução do hormônio adiponectina, resultando em ciclos ovulatórios e regulares. E ainda, as melhorias nos níveis de andrógeno e na resistência à insulina, mas não na atividade da adiponectina, têm valor preditivo significativo para os resultados reprodutivos de tratamento com Metformina. Por esta razão e outras, acredita-se que este fármaco é mais vantajoso sobre os tratamentos de primeira linha para infertilidade anovulatória, tais como Clomifeno. Além disso, Cahill & O'Brien (2015)¹¹ afirmam que na SOP o uso terapêutico reflete na melhoria das concentrações hormonais séricas e foliculares somado aos efeitos benéficos indiretos para o desenvolvimento regular dos oócitos.

Em contrapartida às visões sobrepostas, existem estudos com escassas explicações fisiopatológicas que discutem o uso de anti-glicêmico em pacientes datadas como magras somadas a um quadro de resistência à insulina intrínseca à síndrome⁴. Para Maciel *et al.*, citado por Arie *et al.* (2009)⁴, ao estudar 29 mulheres com SOP que fizeram uso de Metformina 1.500 mg/dia ou placebo durante seis meses, percebeu redução da testosterona total em 38% ($p < 0,05$), da testosterona livre em 58% ($p = 0,042$) e da androstenediona em 30% ($p = 0,028$) nas mulheres não obesas. Estes dados não foram observados em obesas, o que pode justificar melhorias em mulheres com peso regular.

Já na revisão sistemática de Barthelmess & Naz (2014)¹³ observa-se que na anovulação, portadoras de um fenótipo comum de SOP, também determina um risco aumentado de cancro do endométrio. Recentemente, foi demonstrado que a Metformina é utilizada não somente para melhorar os sintomas metabólicos, mas uma atividade terapêutica ampliada ao promover a redução na frequência de cancro. Outros estudos, em consonância a essa descoberta, confirmam a inibição do crescimento de células de cancro da mama em mulheres. Além disso, Sarfstein *et al.*, citado por Barthelmess & Naz (2014)¹³, alerta que a Metformina promove a apoptose e inibe o crescimento de carcinoma seroso uterino (USC) no câncer endometrial, sendo assim uma hipótese extraordinária no âmbito oncológico. Nessa perspectiva, necessita-se de mais pesquisas para definir o real papel na melhoria dos resultados de saúde há longo prazo para as mulheres com SOP, incluindo a prevenção de diabetes, doenças cardiovasculares, câncer endometrial, bem como a infertilidade¹⁴.

Sabe-se que o grande desafio para a mulher em menacme, portadora de SOP, é poder engravidar e ter uma gestação livre de complicações clínicas, diabetes gestacional, hipertensão e/ou abortamentos precoces. Dessa forma, conforme Homburg, citado por Arie *et al.* (2009)⁴, a conduta mais cabível compreende nos cuidados com o aumento de peso ou obesidade somados ao uso de Metformina. Entretanto, o uso deste fármaco durante o período gestacional é controverso, já que a diabetes gestacional pode estar associada a doenças hipertensivas primordialmente em obesas, necessitando-se assim de exames para detectar a causa específica da patologia. Conclui-se, então que as mulheres com SOP têm risco maior de complicações gravídicas e, por isso, cuidados no período gestacional devem ser considerados para atenuar complicações.

Entretanto, com base nos dados bibliográficos ainda é discutível o uso de Metformina no âmbito medicinal, principalmente na gravidez. Conforme Santana *et al.* (2008)¹⁵ nem todos os estudos conseguiram provar a eficiência de Metformina em pacientes com SOP em relação à diminuição da hiperinsulinemia e hiperandro-

genismo. A explicação pode ser devido à obesidade grave das pacientes nesses estudos, sendo bem conhecido que uma importante perda de peso é necessária para diminuir a resistência à insulina em pacientes com obesidade grave. Como apenas 50% das pacientes com SOP responderam a Metformina, as proporções dessas pacientes estudadas podem ter influenciado os resultados finais. Além disso, nesse mesmo estudo foi provado que deve ser administrado 2,550 mg/dia para diminuir a resistência à insulina em mulheres obesas, e as doses de 1.500 mg não comprovaram qualquer efeito. Porém, a maioria dos estudos utilizaram 1.500 a 1.700 mg/dia. Em contrapartida, o mesmo autor considera que outros estudos provaram o uso da Metformina com resultados positivos em pacientes com SOP normoponderal, mostrando uma eficiência maior na comparação com indivíduos supraponderal e pacientes obesas^{16,17}.

4. CONCLUSÃO

Por meio do presente trabalho e das evidências apresentadas, percebe-se que o aumento da resistência à insulina e o quadro de hiperandrogenismo são condições comuns em mulheres anovulatórias portadoras de Síndrome do Ovário Policístico e existem estudos comprovando a associação entre as concentrações de insulina e a anovulação. Nessa perspectiva, o uso alternativo da Metformina em pacientes anovulatórias, especialmente aquelas portadoras de SOP, é benéfico, atenuando o quadro de infertilidade anovulatória.

REFERÊNCIAS

- [1]. Wiess RV, Clapauch R. Infertilidade feminina de origem endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014 Mar; 58(2).
- [2]. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and Treatment of Infertility. *Am Fam Physician.* 2015 Mar 1; 91(5):308-314.
- [3]. Laven JSE, Imani B, Eijkemans MJC, Fauser BCJM. New Approach to Polycystic Ovary Syndrome and Other Forms of Anovulatory Infertility. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2002 Nov; 57(11): 755-767.
- [4]. Arie WMY, Fonseca AMF, Bagmoli VR, Fassolas G, Baracat EC. Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *Femina.* 2009 Nov; 37(11): 585-602.
- [5]. Trovó KT, Tiyo R. Uso da Metformina no Tratamento da infertilidade em mulheres que apresentam Síndrome dos Ovários Policísticos. *Rev Uningá Review.* 2014 Out/Dez; 20(2): 43-47.
- [6]. Mortada R, Williams T. Metabolic Syndrome: Polycystic Ovary Syndrome. *American Academy of Family Physicians,* 2015 Ago; 435: 30-42.
- [7]. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *British Medical Journal.* 2003 Sep 6; 327(7414): 546-549.
- [8]. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Filho ST. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(4):395-410.
- [9]. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003 Nov 14; 1: 109.
- [10]. Pontes AG, Rehme MFB, Martins AMVC, Micussi MTABC, Maranhão TMO, Pimenta WP, *et al.* Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas [programa de pós-graduação]. Botucatu-SP: Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"- UNESP; 2011.
- [11]. Cahill DJ, O'Brien K. Polycystic ovary syndrome (PCOS): metformin. *J Med Vida.* Apr/Jun 2015; 8 (2):187-192.
- [12]. Hamed HO. Role of adiponectin and its receptor in prediction of reproductive outcome of metformin treatment in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Dec; 39(12): 1596-1603.
- [13]. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed).* Jan 2014. 1;6:104-19.
- [14]. Santana LF, Ferriani RA, Sá MFSS, Reis RM. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008 Jan/Apr; 30(4).
- [15]. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014 Jun; (6):56.
- [16]. Ibañez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, Zegher F. Low-Dose Flutamide-Metformin Therapy Reverses Insulin Resistance and Reduces Fat Mass in Nonobese Adolescents with Ovarian Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013 July 2. vol. 88.
- [17]. Melo KFS, Mendonça BB, Billerbeck AEC; Costa EMF, Latronico AC, Arnhold IJP. Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos: Análise Clínica, Hormonal e Molecular de 33 Casos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005 Jan/Fev; 49(1).