

Comparação do efeito da suplementação de vitamina D e metformina nos sintomas da síndrome dos ovários policísticos

Comparison of the effect of vitamin D supplementation and metformin on symptoms of polycystic ovary syndrome

Comparación del efecto de la suplementación con vitamina D y metformina sobre los síntomas del síndrome de ovario poliquístico

Recebido: 04/05/2022 | Revisado: 13/05/2022 | Aceito: 14/05/2022 | Publicado: 20/05/2022

Larissa Adriane dos Santos Moss

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7739-6312>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: larissa.moss96@gmail.com

Pollyanna Lourdes Felix Munarim Hauser Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-2285>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: pollyhauser@gmail.com

Francisca Marta Nascimento de Oliveira Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0044-0925>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: Francisca.freitas@fametro.edu.br

José Carlos de Sales Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1867-8229>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: jcarlos.sales@gmail.com

Resumo

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada como uma doença endócrina, reprodutiva e metabólica, trata-se de uma desordem complexa e heterogênea com prevalência de 5 a 10 % em mulheres em idade reprodutiva. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D comparado ao uso do medicamento metformina nos sintomas da Síndrome dos Ovários Policísticos. **Metodologia:** Esta pesquisa se caracteriza como descritiva. **Resultados e Discussão:** A metformina é uma medicação muito utilizada no tratamento dos sintomas da SOP. Já a vitamina D é um pró-hormônio muito conhecido pela função de homeostase do cálcio e fósforo, ainda, está relacionado com prevenção e tratamento de diversas doenças, inclusive, também está relacionado com a melhora dos sintomas da SOP. **Conclusão:** Foi verificado benefício nas duas abordagens, entretanto, há diferenças enquanto os efeitos colaterais e a quantidade de estudos para comprovação de eficácia.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico; Metformina; Vitamina D.

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized as an endocrine, reproductive and metabolic disease, it is a complex and heterogeneous disorder with a prevalence of 5 to 10% in women of reproductive age. **Objective:** This study aims to evaluate the effect of vitamin D supplementation compared to the use of the drug metformin on the symptoms of Polycystic Ovary Syndrome. **Methodology:** This research is characterized as descriptive. **Results and Discussion:** Metformin is a medication widely used in the treatment of PCOS symptoms. Vitamin D, on the other hand, is a pro-hormone well known for its calcium and phosphorus homeostasis function. **Conclusion:** There was a benefit in both approaches, however, there are differences in terms of side effects and the number of studies to prove efficacy.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome; Metformin; D vitamin.

Resumen

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por ser una enfermedad endocrina, reproductiva y metabólica, es un trastorno complejo y heterogéneo con una prevalencia del 5 al 10% en mujeres en edad reproductiva. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en comparación con el uso de la droga metformina en los síntomas del síndrome de ovario poliquístico. **Metodología:** Esta investigación se caracteriza por ser descriptiva. **Resultados y Discusión:** La metformina es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de los síntomas del SOP. La vitamina D, por otro lado, es una pro-hormona

bien conocida por su función de homeostasis del calcio y el fósforo. Conclusión: Hubo un beneficio en ambos enfoques, sin embargo, existen diferencias en cuanto a los efectos secundarios y el número de estudios para probar la eficacia.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico; Metformina; Vitamina D.

1. Introdução

A síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio clínico heterogêneo, comum em mulheres jovens (Araújo, 2019), com prevalência de 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (Santos *et al.*, 2019; De Carvalho, 2019). Além de distúrbios reprodutivos, mulheres com SOP podem apresentar resistência à insulina (RI), obesidade e síndrome metabólica (SM) (Moran *et al.*, 2015 apud Araújo, 2019). Aproximadamente de 50% a 70% das mulheres com a síndrome apresentam resistência à insulina, contribuindo para o hiperandrogenismo, responsável pelos sintomas da SOP (Legro *et al.*, 2004). O tratamento está relacionado não apenas a fatores reprodutivos, mas também na prevenção das complicações metabólicas associadas, além da regularização da menstruação, recuperação da fertilidade e combate ao hiperandrogenismo (Santos *et al.*, 2019).

Atualmente o medicamento mais utilizado como sensibilizador de insulina na SOP é a metformina, no qual desempenha o papel de reduzir os riscos de comorbidades metabólicas associadas a SOP e melhorar sintomas como a redução nos níveis de androgênio, melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade (Neto *et al.*, 2015). Muitos estudos demonstram a sua eficácia para o tratamento de disfunções no metabolismo da glicose, prevenção de DM2 e DCV em mulheres com SOP, trazendo benefícios para alguns dos sintomas associados (Duarte, 2011; Vale *et al.*, 2021; Freitas *et al.*, 2017). Entretanto, em alguns estudos, assim como também na bula do medicamento há efeitos adversos que podem comprometer a adesão ou haver intolerância por parte da paciente. (Cloridrato de Metformina, 2015; Bouchoucha *et al.*, 2011; Angonese, 2011)

Por outro lado, a deficiência de vitamina D é prevalente em mulheres com SOP e a suplementação pode contribuir para o desenvolvimento folicular e regularização do ciclo menstrual (Carvalho, 2018). Estudos relatam a administração da suplementação de vitamina D e a melhora de sintomas na função reprodutiva, resistência à Insulina, sinais de hiperandrogenismo e risco de doenças cardiovasculares em portadoras da SOP (Firouzabadi *et al.*, 2012; Pal *et al.*, 2012; Razavi *et al.*, 2016; Fang *et al.*, 2017; Wehr *et al.*, 2011; Raja-Kahn *et al.*, 2014). A vitamina D, além de desempenhar um importante papel na regulação da homeostase do cálcio e fósforo (Albergaria, 2017) também foi demonstrado que a deficiência desse hormônio está relacionada a prevalência de diabetes, [...] obesidade e resistência à insulina (Kuçukazman *et al.*, 2014). A falta de vitamina D tem sido associada ainda à infertilidade e síndrome dos ovários policísticos, fazendo parte da terapêutica (Rodrigues *et al.*, 2019).

Apesar de ambas as terapêuticas apresentar melhoras nos sintomas demonstrados, inclusive, por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, verificou-se, no entanto, uma lacuna nos estudos comparativos das duas abordagens. Assim, entender se existe superioridade em um tratamento em relação ao outro, bem como clarificar qual a melhor escolha frente a individualidade de cada paciente com SOP, torna-se importante. Portanto, objetivo desta revisão de literatura, é avaliar o efeito da suplementação de vitamina D comparado ao uso do medicamento metformina nos sintomas da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).

2. Metodologia

Esta pesquisa se caracteriza como descritiva, na qual propôs a identificação, registro e análise das características, fatores ou variáveis que se relacionam com o fenômeno ou processo (Perovano, 2014). A qual foi realizada a partir de material

publicado, sendo constituída na sua maioria por artigos científicos e em menor proporção livros, documentos de monografia, dissertações e teses.

A coleta de dados foi realizada por meio das bases de dados SCIELO, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, além de pesquisa e análises de livros abordando a temática, a lista de referências dos materiais selecionados também foi analisada afim de encontrar e incluir estudos pertinentes sobre a temática.

A busca foi feita por publicações de 2011 em diante e será guiada pelo cruzamento dos descritores: “Síndrome do Ovário Policístico”; “Metformina”; “Vitamina D”. Assim como seus respectivos em inglês: “Polycystic Ovary Syndrome”; “Metformin”; “Vitamin D”. Não haverá restrição enquanto ao idioma da publicação.

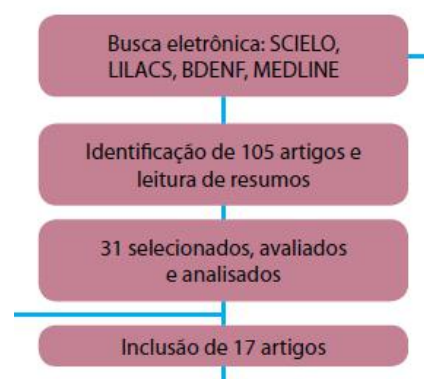
A partir da leitura do material foi incluído os estudos de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos que contemple os desfechos clínicos após a intervenção com a vitamina D ou a Metformina. Ainda de forma complementar serão inclusos também revisão de atualização de literatura que contenham: Descrição sobre a SOP; Descrição sobre mecanismo de ação e aplicabilidades da metformina; Descrição sobre mecanismo de ação e aplicabilidades da vitamina D; conter avaliação das principais manifestações clínicas da SOP, focando no tratamento com a metformina ou da vitamina D.

Os critérios de exclusão foram: falta de metodologia detalhada no estudo; estudos cujos resultados se basearam unicamente no uso de fármacos diferentes da metformina e vitamina D ou que em que metformina estivesse associada a outro fármaco.

A análise de dados foi realizada em duas etapas a primeira foi a partir do tema e resumo da publicação e por fim foi realizado a leitura e análise completa da literatura. A abordagem de análise será qualitativa.

A partir da seleção do artigo foi extraído todas as informações que norteou para solução da temática da pesquisa utilizando a técnica de fichamento, a discussão foi baseada na comparação entre as duas abordagens terapêuticas para o tratamento da SOP.

Figura 1: Fluxograma dos estudos selecionados.



Fonte: Autoria própria.

Quadro 1 - Principais características do estudo selecionado.

Ano	Autor	Tema	Base de dados	Origem do Estudo	Periódico
2018	Krul-Poel Y. H. M. et al	Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome	Scielo	Holanda	Plos One
2019	Ribas Filho, D. A., et al.	Posicionamento Atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia.	Google Scholar	Brasil	Journal of Nutrology
2011	Marcondes, J. A. M., et al.,	Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos.	Google Scholar	Brasil	Arq Bras Endocrinol Metab
2011	Angonese, N. T.	Ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina nas doses de 1500mg e 1000mg dia em pacientes com síndrome dos ovários policísticos	Scielo	Brasil	Acervo digital UFPR
2019	De Carvalho, B. R.	Síndrome dos ovários policísticos: particularidades no manejo da infertilidade.	Google Acadêmico	Brasil	Femina
2018	Cooney, L. G., & Dokras.	Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health	Pubmed	EUA	Science Direct
2017	Freitas, L. A. R. D., et al.	Uso da metformina em mulheres obesas com síndrome do ovário policístico.	Scielo	Brasil	Revista Ciências Médicas
2019	Rodrigues, B. B., et al	Vitamina D na regulação do organismo humano em implicações de sua deficiência corporal.	Scielo	Brasil	Brazilian Journal of Health Review
2016	Zahra, M., et al.	Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome	Scielo	Paquistão	Hormone and Metabolic Research
2011	Romano, L. G. M., et al.	Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas	Scielo	Brasil	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada como uma doença endócrina, reprodutiva e metabólica, trata-se de uma desordem complexa e heterogênea (Yarak *et al.*, 2005; Bozdog *et al.*, 2016; Araújo, 2019), na qual acomete principalmente mulheres em idade fértil (Yau *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2019).

Por ser uma patologia com múltiplas vertentes, gera manifestações de ordens reprodutiva como ausência na ovulação – anovulação ou irregularidade na ovulação – oligovulação e infertilidade (Cooney & Dokras, 2018), Endócrinas e metabólicas como hiperandrogenismo (Legro *et al.*, 2004), hiperinsulinismo, resistência à insulina (An Androgen Excess Society Guideline, 2006); Dermatológica como acne, aumento dos pelos (hirsutismo), alopecia (Yarak *et al.*, 2005; Romano *et al.*, 2011); Ginecológica como aparecimento de cistos ovarianos, câncer endométrio (Holm *et al.*, 2012); Cardíaca, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão (Yau *et al.*, 2017) e Psicológica onde depressão e ansiedade são comuns em pacientes diagnosticadas com SOP (Cooney & Dokras, 2017).

Possui uma prevalência geral de 6 a 10 % entre mulheres de idade reprodutiva (Bozdog *et al.*, 2016), é responsável por 80% de infertilidade causadas pela falta de ovulação (De Carvalho, 2019). Além disso, é importante ressaltar que foi observado em vários estudos uma prevalência aumentada de resistência à insulina (RI) em mulheres com SOP vai em média de 50-80% dependendo do tipo de estudo empregado para detecção de RI e o grupo populacional selecionado (Carmina & Lobo, 2004; Legro *et al.*, 2004; Deurgarde *et al.*, 2006; Traub, 2011), estudos brasileiros, demonstram que a prevalência de RI na SOP varia

de 42 a 56% (Pontes *et al.*, 2012). Foi possível verificar ainda que, essa observação esteve presente tanto em mulheres como peso normal como em mulheres obesas, entretanto, foi expressivamente mais prevalente nos grupos de mulheres obesas chegando até 95 % (Carmina & Lobo, 2004; Romano *et al.*, 2011; Pontes *et al.*, 2012).

Não há uma causa definida conhecida para a SOP, pois, possui diversos mecanismo fisiopatológicos o que dificulta tanto o diagnóstico como tratamento desta patologia. (Azziz *et al.*, 2004; Marcondes *et al.*, 2011; Springer, 2013). Entretanto, segundo Yarak (2005) as teorias que visam explicar a fisiopatologia da SOP podem ser agrupadas em quatro categorias, sendo elas:

1. Disfunção única, na ação e secreção da insulina, ocasionando aumento da insulina e RI;
2. Disfunção inicial neuroendócrina, levando ao aumento da frequência de pulso e amplitude do LH;
3. Disfunção na formação de andrógenos, resultando em hiperandrogenismo ovariano;
4. Modificações no metabolismo do cortisol, resultando na maior produção dos andrógenos adrenais.

Devido as evidências encontradas sobre a relação entre a SOP e RI (Macut, 2017; Pontes, 2018; Baskind & Balen, 2016), neste estudo, considera-se a primeira categoria de etiologia onde há uma relação de patogênese tanto da RI como o aumento da insulina na SOP (Pontes *et al.*, 2012). Segundo Silvia *et al.*, (2006), a insulina reduz a formação pelo fígado de proteínas ligadora de fator de crescimento insulínico (IGFBP-1) e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de andrógenos livres. Ainda como consequência da insulina foi possível visualizar em estudos, *in vivo*, a produção androgênica adrenal estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e aumentar o metabolismo do cortisol, englobando como consequência da insulina três das outras teorias que tentam explicar a etiologia da SOP (Silvia *et al.*, 2006; Yarak, 2005).

O diagnóstico da SOP é feito por exclusão, deve-se descartar a hipótese de outros distúrbios de excesso de andrógeno, como hiperplasia adrenal congênita não clássica, Síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógeno, hiperprolactinemia, doenças da tireoide, excesso de andrógeno induzido por drogas, bem como outras causas de disfunção ovulatória (Marcondes *et al.*, 2011; Springer, 2013). Segundo Bozdag *et al.* (2016), nas últimas três décadas foram feitas três tentativas documentadas em consensos para padronizar este diagnóstico, conforme mostra na Tabela 1.

Tabela 1 - Critério diagnóstico da Síndrome dos Ovários policísticos segundo os consensos do NIIH, Rotterdam e AES- PCOS.

Consenso NIIH (1990)	Consenso Rotterdam (2003)	Consenso AES- PCOS (2006)
Presença de dois critérios	Presença de dois dos três critérios	Presença obrigatória de Hiperandrogenismo e um outro critério
Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo
Disfunção ovulatória	Disfunção ovulatória	Disfunção ovulatória
	Ovários Policísticos	Ovários Policísticos

Fonte: Adaptado e traduzido de Springer (2014).

A National Institute of Health (Consenso NIIH) de 1990 foi pioneira em tentar padronizar o diagnóstico, neste documento para definir a SOP é necessário a presença de dois critérios: disfunção ovulatória e aumento dos andrógenos, podendo ser clínico, caracterizado por androgenismo, com a presença dos sinais característicos como acne, hirsutismo, alopecia

e seborreia ou laboratoriais expressos pelo aumento de hormônios androgênicos – testosterona total, androstenediona e sulfato de desidroepiandrosterona sérica (SDHEA) (Bozdag *et al.*, 2016; Marcondes *et al.*, 2011)

O consenso Rotterdam realizado em 2003, é o consenso mais utilizado no Brasil (Ferriani *et al.*, 2015; BRASIL, 2019), nele foi incluído além da disfunção ovulatória e hiperandrogenismo, a presença de ovário policísticos visualizadas em ultrassonografias com mais de 12 folículos antrais (entre 2 e 9 mm) em pelo menos um dos ovários ou volume ovariano de $\geq 10 \text{ cm}^3$, para o consenso de Rotterdam, a definição de SOP acontece, quando há a presença de dois dos três critérios, sendo possível, desta forma incluir no diagnóstico mulheres que não tinham a presença de um dos dois critérios obrigatórios pelo consenso da NIIH, abrange mais mulheres que antes não eram consideradas portadoras da síndrome. (The Rotterdam Eshre/Asrm-Sponsored Pcos Consensus Workshop Group, 2004; Spritzer, 2013)

O consenso mais atual é de 2006 da The Androgen Excess and PCOS Society (AES-PCOS), neste identificou-se a necessidade de considerar a SOP como uma síndrome predominantemente hiperandrogênica, portanto os critérios definidos precisam obrigatoriamente ter a presença de evidência de hiperandrogenismo, seja ele clínico ou bioquímico, foi considerado também que as características mais assertivas para o hiperandrogenismo é o hirsutismo e alteração nos níveis de testosterona livre, neste consenso para definir a SOP, é necessário que além hiperandrogenismo, a paciente apresente um dos dois outros critérios: a disfunção ovulatória ou a presença de ovário policísticos em ultrassonografia (Azziz *et al.*, 2006; Azziz *et al.*, 2009).

O tratamento para SOP por ser de causa desconhecida, infelizmente, visam apenas amenizar os sinais e sintomas indesejáveis e reduzir os riscos de complicações metabólicas comuns em mulheres com SOP não promovendo, portanto, a cura da patologia. (Ferriani *et al.*, 2015). O tratamento se divide em duas categorias com objetivo distintos, sendo que a primeira, visa melhorar os sintomas de irregularidade menstrual e o aumento dos hormônios androgênicos. Já a outra abordagem terapêutica, visa tratar a fertilidade (Ferriani *et al.*, 2015; Silvia *et al.*, 2006).

Em ambas as categorias, o tratamento de primeira linha é a mudança no estilo de vida com aumento da atividade física, mudanças na dieta (Mosca *et al.*, 2011) e a perda de 5% do peso corporal quando há presença de sobrepeso e obesidade (Silvia *et al.*, 2006).

Quando o objetivo é melhorar os sintomas de irregularidade menstrual e o aumento dos hormônios androgênicos em mulheres que não desejam engravidar é utilizado medicamentos que controlem o ciclo menstrual e reduzam os níveis de andrógenos. Neste caso a primeira linha de tratamento utilizado é o uso dos anticoncepcionais combinados (FAUSER *et al.*, 2012). seguido de Drogas Antiandrogênicas – Espironolactona, Flutamina, Finasterida e Acetato de Ciproterona (Ferriani *et al.*, 2015).

Já quando há o desejo de gestação os tratamentos são classificados em: Primeira linha – Modificações do estilo de vida e tratamento farmacológico com citrato de clomifeno; segunda linha – Coito programado ou Inseminação intrauterina e videolaparoscopia; terceira linha – Fertilização *in vitro* (Ferriani *et al.*, 2015; The Thessaloniki Eshre/Asrm-Sponsored Pcos Consensus Workshop Group, 2008)

Há também abordagens terapêuticas que visam o tratamento das comorbidades associadas a SOP, neste estudo, é destacado o uso da metformina, utilizada para tratar distúrbios do metabolismo da glicose como a RI, DM2, glicemia em jejum alterada (GJA) e intolerância a glicose (IG) como principal agente de sensibilizador de insulina (Maciel, 2018). Entretanto, o rastreamento de RI, é desaconselhado em mulheres com SOP mesmo que seja alta prevalência nesta população (Fauser *et al.*, 2012), ficam restritos somente a pacientes com SOP que apresentem IG, pois, os testes de RI ainda não possuem valores de corte bem definidos e não apresentaram correlação com condições clínicas futuras, deste modo, é possível verificar uma lacuna no tratamento preventivo, já que não fica claro prever e diagnosticar a RI, antes que está se concretize como IG ou DM2. (Carmina & Lobo, 2004).

O uso de metformina juntamente com a orientações de modificação do estilo de vida é indicado para o tratamento do grupo de mulheres que apresentem DM2, IG e GJA, em caso de mulheres obesas, a indicação para metformina é apenas quando não houve adesão as modificações no estilo de vida, entretanto, na prática, introduzem juntamente a metformina, (Fauser *et al.*, 2012) pois, a adesão às modificações de vida são graduais e demoradas. Vale ressaltar que a utilização de metformina causa efeitos colaterais com maior prevalência dos problemas gastrointestinais (Cloridrato De Metformina, 2015). Além disso, causa a deficiência de vitamina B12 em uso prolongado, portanto, devem ser monitorados por exames rotineiros, o que nem sempre é uma realidade (Maciel, 2018).

Muito embora, alguns estudos indiquem uma possível relação da deficiência de vitamina D e a resistência insulina em mulheres com SOP (Thomson *et al.*, 2012; Menichini & Facchinetti, 2019). O seu uso para o tratamento da SOP não é utilizado, visto que ainda necessitem mais evidências com estudos de ensaios clínicos randomizados de grande participação para melhor compreensão dos efeitos da suplementação de vitamina D e SOP (Thomson *et al.*, 2012). Estudos buscam comprovar que o uso da vitamina D pode ser uma opção de tratamento coadjuvante em mulheres com SOP podendo melhorar a função reprodutiva (Firouzabadi *et al.*, 2012; Pal *et al.*, 2012; Razavi *et al.*, 2016; Fang *et al.*, 2017); Resistência a Insulina (Wehr *et al.*, 2011; Raja-Kahn *et al.*, 2014); Hiperandrogenismo (Wehr *et al.*, 2011; Firouzabad *et al.*, 2012; Razavi *et al.*, 2016) e risco de doenças cardiovasculares (Wehr *et al.*, 2011).

3.2 Vitamina D

A vitamina D é um pró-hormônio fundamental na homeostase de cálcio e fósforo (FILHO, 2020). E em outros processos celulares, como a modulação da autoimunidade, síntese de interleucinas inflamatórias e controle da pressão arterial, por exemplo (Castro, 2011). Tem uma importância indiscutível, contribuindo para prevenção de doenças de vários sistemas (Castro, 2011 apud Rodrigues *et al.*, 2019).

Encontramos duas formas da vitamina D, como o ergocalciferol (vitamina D₂), presentes nos vegetais e leveduras, e o colecalciferol (vitamina D₃) sintetizada na epiderme a partir da exposição aos raios solares ultravioletas (UVB) (Maciel & Reis, 2017).

As formas D₂ e D₃ diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D₂ (Figuras 1 e 2). As estruturas nas Figuras 3 e 4 expressam a natureza esteróica das vitaminas D₂ e D₃ em suas respectivas formas biologicamente ativas (Barral *et al.*, 2007).

Figura 1 - Estrutura Química da Vitamina D.

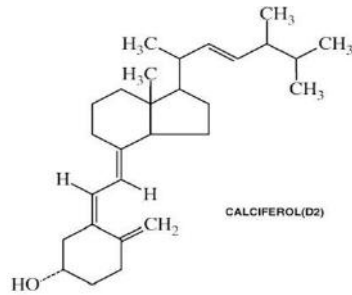


Figura 1. Ergocalciferol ou vitamina D₂.

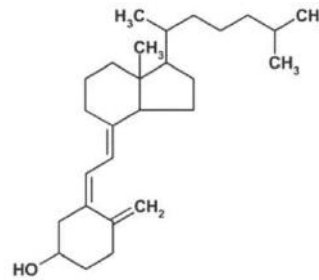


Figura 2. Colecalciferol ou vitamina D₃.

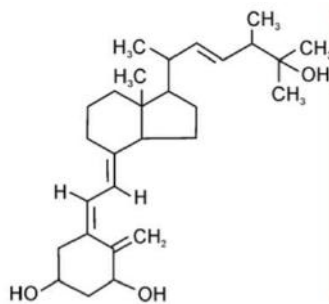


Figura 3. 1,25-hidróxi ergocalciferol [1,25-(OH)₂D₃].

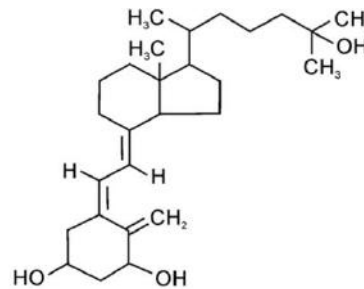


Figura 4. 1,25-hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃] ou calcitriol.

Fonte: Barral et al. (2007).

A forma mais biodisponível é a exposição solar, a fonte alimentar contribui com no máximo até 10% da recomendação diária, sua melhor forma adquirida é a partir da exposição aos raios solares UVB (Filho, 2020) e pelo uso de suplementos (Schuch et al., 2009). Com a exposição aos raios UVB e ativação na pele do 7-deidrocolesterol gera o pré-calciferol (pro-vitamina D3) (Castro, 2011 apud Rodrigues *et al.*, 2019).

O pré- calciferol, quando absorvido na pele, sofre isomeração para colecalciferol, sendo absorvido pela corrente sanguínea. Para desempenhar suas funções, a vitamina D, necessita ser transformada em seu metabólito ativo 1,25 di-hidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D₃) ou, também chamado, calcitriol (Cozzolino et al., 2018)

Ainda segundo Cozzolino et al., (2018), o calcitriol é conhecido por modular o sistema imune, além de ser relacionado com a secreção de insulina pelas células B pancreáticas.

A deficiência da vitamina D pode ser considerada uma epidemia mundial, visto a importância desse hormônio para a saúde (Maciel & Reis, 2017), a tabela 1 mostra os valores considerados ideais e os valores de corte para a deficiência (Ribas Filho et al., 2020).

Tabela 2 - Reserva corporal ideal para níveis de Vitamina D.

25-OHD3 (ng/mL)	25-OHD3 (nmol/L)	Índice de saúde
<12	<30	Deficiência severa
<20 ng/ml	<50	Deficiente
21-29 ng/ml	50-75	Insuficiente
30-60 ng/ml	75-150	Suficiente.
>40 ng/ml	>100	Desejáveis
>100 ng/ml	250	Risco de toxicidade

Fonte: adaptado Ribas Filho et al. (2020).

Além disso, a hipovitaminose D é altamente prevalente em mulheres com SOP (De Carvalho, 2019). Estudos atuais, sugerem que baixos níveis de vitamina D estão associados a níveis elevados de homônimos androgênicos (Souza & Dytz, 2020), podendo exacerbar os sintomas, gerando grande impacto na saúde dessas mulheres (Lopes, 2017).

Outros estudos alertam para a relevância da suplementação de 25(OH)D na saúde feminina, estima-se um efeito positivo nessa suplementação em pacientes com síndrome do ovário policístico (Ribas Filho et al., 2020).

Estudos de intervenção e observação analisaram o papel da suplementação de vitamina D nessas mulheres, simultaneamente ao uso de cálcio e metformina, os resultados mostram que houve melhora na função reprodutiva, frequência menstrual e hiperandrogenismo (Sales *et al.*, 2018).

Em um estudo randomizado com 28 mulheres entre 18 e 45 anos portadoras da SOP, onde receberiam suplementação de vitamina D (12.000 UI) ou placebo, uma vez ao dia, durante 12 semanas. Dentro do grupo de vitamina D houve redução no nível de insulina e glicose nas 12 semanas, já no grupo placebo não houve alterações nesses marcadores (Raja-Khan *et al.*, 2014).

Outro estudo comparativo retrospectivo incluiu 639 mulheres com SOP diagnosticadas de acordo com os critérios Rotterdam e 449 mulheres férteis controle foram incluídas nas análises. Foi verificado uma deficiência grave de vitamina D em 21% das mulheres com SOP (>20nmol/l) (Krul-Poel *et al.*, 2018).

Tabela 3 - Resultados do estudo comparativo dos valores séricos de vitamina D.

Valores séricos 25(OH)D nmol/l	Mulheres com SOP	Mulheres controle
21,1 e 50,0 nmol/L	30%	24%
50,1 e 75 nmol/L	26%	29%
>75 nmol	23%	36%

Fonte: Krul-Poel *et al.* (2018).

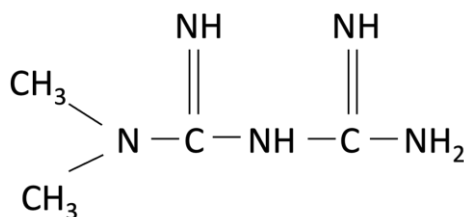
Dos efeitos colaterais com uso de suplementação de vitamina D em altas doses, a hipercalcemia é o mais importante e quando observado em exames laboratoriais sugere-se a intoxicação, por isso, durante o uso da suplementação, alguns exames precisam ser dosados periodicamente como o cálcio sérico, cálcio urinário e o paratormônio (PTH) (Brum *et al.*, 2014).

3.3 Metformina

A metformina é um medicamento que pertence a classe das biguanidas, considerados uma classe medicamentosa de hipoglicemiantes, é comercializada por várias marcas, mas também é disponível na forma de genérica, conhecido

primordialmente como um antidiabético oral (Neto *et al.* 2015), o composto ativo presente provém da Galega Officialis, uma planta medicinal já conhecida e utilizada desde a idade média na Europa para o tratamento do diabetes (Graham *et al.*, 2011; Angonese, 2011). Possui a fórmula molecular $C_4H_{11}N_5.HCl$, é denominada como uma dimetilbiguanida, quimicamente, N,N-dimetilbiguanida, derivada da guanidina, sua estrutura química é ilustrada conforme a figura 2 (Angonese, 2011).

Figura 2 - Estrutura Química da Metformina.



Fonte: adaptado Bailey (2017).

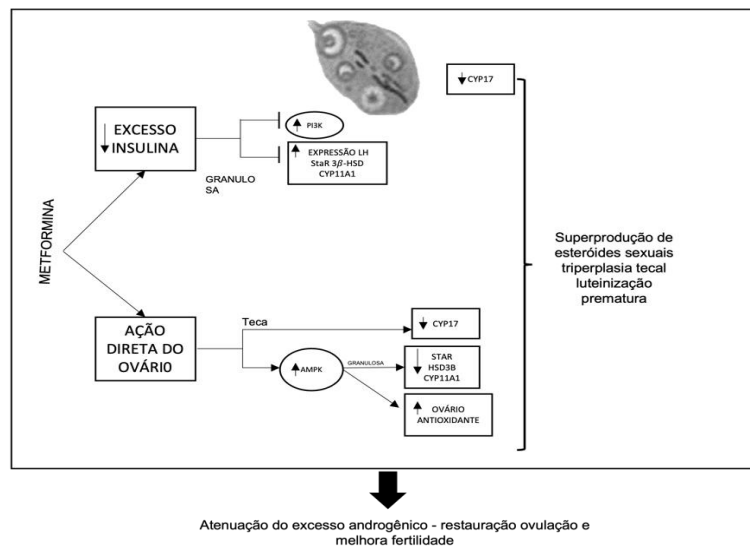
É a única medicação representante da classe biguanidas presente nos dias de hoje, sendo considerado um agente insulino-sensibilizador utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome dos ovários policísticos (NETO *et al.*, 2015). Conforme as informações da bula, o cloridrato de metformina é indicado para o tratamento das seguintes condições: diabetes mellitus tipo 2, no diabetes mellitus tipo 1 como complemento do uso de insulino-terapia, prevenção do diabetes em pacientes classificados como pré-diabéticos em sobrepeso; em pacientes com risco aumentado para diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares em que não obteve sucesso com a modificação do estilo de vida (dieta e exercícios físicos) e por fim também indicado para Síndrome do Ovário Policístico (Cloridrato De Metformina, 2015)

A metformina age principalmente diminuindo a produção hepática de glicose no fígado (gliconeogênese hepática) de diversos substratos como: lactato, piruvato, glicerol e os aminoácidos. Mas também, reduz a absorção da glicose no intestino, além de aumentar a sensibilidade à insulina, por meio do aumento à absorção da glicose em tecidos periféricos (Duarte, 2011; Vale *et al.*, 2021; Freitas *et al.*, 2017).

Devido a relação de patogênese conhecida na SOP com a hiperinsulinemia e resistência insulínica na SOP, a metformina age de forma benéfica ao regular a absorção de glicose e assim melhorar sensibilidade nos tecidos periféricos, apresentando benefícios como a redução nos níveis de androgênio, a melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade (Neto *et al.*, 2015).

Ela também atua de forma indireta sobre o ovário, pois ao reduzir os altos níveis de insulina, promove a supressão CYP17 (Gene responsável por codificar uma enzima que participa de duas reações sequenciais na biossíntese de esteroides, precursores de testosterona e estrógeno) das células teca. Além disso, a redução de insulina também resulta no bloqueio de receptores LH e das proteínas esteroideogênicas StaR, 3 β -HSD e CYP11A1 ao nível das células da granulosa, que são as células que ficam ao redor do oócito no folículo, estas têm como funcionalidade a proteção e o suporte do gâmeta feminino necessários para o seu desenvolvimento (Diamanti-Kandarakis, 2010 *et al.*, *apud* Duarte, 2011). Do qual que resulta na diminuição do excesso de hormônios androgênicos, regularização da ovulação e melhora na fertilidade. A Figura 3, ilustra o mecanismo de ação da metformina na SOP.

Figura 3 - Mecanismo de ação da metformina na SOP.



Fonte: Adaptado e traduzido Diamanti-Kandarakis, (2010) *et al.*, *apud* Duarte, (2011).

Não há um consenso nos estudos enquanto a utilização de metformina isoladamente, nem em uso combinado com outras drogas utilizadas para indução da ovulação, a mudança do estilo de vida e essas drogas indutoras de ovulação ainda fazem parte do tratamento de primeira linha para estes fins (Vale *et al.*, 2021; Lima & Ferreira, 2017).

Um estudo de coorte prospectivo, avaliou os efeitos da metformina durante 24 meses com relação à menstruação, os hormônios e o perfil metabólico, onde cento e dezanove pacientes diagnosticadas com SOP pelo critério de Rotterdam foram submetidas à pesquisa, observou-se que o uso da metformina foi associada a melhorias no ciclo menstrual e no perfil hormonal das mulheres eutrófica e com sobrepeso, a maioria dos parâmetros atingiu a resposta máxima e o estado estacionário após 6 meses de tratamento (Yang *et al.*, 2018).

Outro estudo de ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, no qual foram avaliados o perfil metabólico e endócrino de 40 mulheres com SOP na utilização de metformina 1500 mg ao dia, divididas em 3 doses de 500 mg, durante 3 meses de tratamento obteve como resultado a redução da pressão arterial sistólica e diastólica, observaram a diminuição somente do ovário direito, redução dos níveis séricos de LH, FSH e Visfatina (Adipocina). Entretanto, não houve mudança significativa de peso e IMC e nem nos índices de HOMA-IR utilizados para mensurar a resistência insulínica entre o grupo placebo e o grupo que recebeu metformina (Zahra *et al.*, 2016).

A dose informada na bula é de no máximo 2550 mg em adultos e 2000 mg em crianças, entretanto, indica-se que a dosagem deve ser individualizada, além disso, é indicado que a dosagem inicie com apenas um comprimido pela manhã e progredir a dose a cada duas semanas para diminuir os efeitos gastrointestinais comuns da medicação (Cloridrato de Metformina, 2015). Estudos demonstram que doses de 1,5 g ao dia, com duração de três meses, tendem a melhorar o estímulo à ovulação (Soares *et al.*, 2016).

Segundo Bouchoucha *et al.*, (2011), os efeitos colaterais mais prevalentes durante o uso da metformina são: diarreia, desconforto abdominal, náuseas, sabor metálico e anorexia. Tem sido observada intolerância à Metformina em aproximadamente 30% dos pacientes, sendo motivo de descontinuidade de uso em 5% dos casos.

Em um ensaio clínico randomizado realizado por Angonese (2011), com o objetivo de analisar duas doses de metformina, 1000 e 1500 mg, foi observado desistência e irregularidade no uso do medicamento sendo associado pelos efeitos adversos considerados importantes pelas pacientes e responsáveis pela baixa aderência ao tratamento.

Segundo a bula, os feitos adversos como náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência são caracterizados como distúrbios gastrointestinais acontecem em um a cada dez pacientes em uso da metformina, sendo considerados muito comuns (Cloridrato de Metformina, 2015). Entretanto, há outros efeitos colaterais, a mais grave é acidose láctica, tendo como risco a mortalidade, e outros efeitos são a deficiência de vitamina B12 a longo prazo de tratamento com metformina e distúrbios hepatobiliares, apresentando alterações nos testes de função hepática e de hepatite sendo considerados casos raros (Cloridrato de Metformina, 2015; Neto *et al.*, 2015).

4. Conclusão

Diante dos resultados, pode-se observar grande prevalência de deficiência na vitamina D em mulheres com síndrome dos ovários policísticos na qual a suplementação, exposição solar adequada e alimentação com alimentos fontes de vitamina D ajudarão a manter os níveis séricos ideais desse nutriente que, longo prazo, podem gerar menor impacto na saúde pública. Visto que níveis adequados de vitamina D estão associados a níveis elevados dos hormônios androgênicos e aumento dos sintomas. Para evitar efeitos colaterais como Hipervitaminose exames laboratoriais precisam ser dosados periodicamente.

A metformina também apresentou benefícios no tratamento da SOP, como a regulação da absorção de glicose, já que essas mulheres podem apresentar resistência à insulina, redução dos níveis de androgênicos e hiperandrogenismo, melhoria no ciclo menstrual, ovulação e infertilidade, porém, há relatos de desistência do tratamento pelos efeitos adversos.

A análise dos estudos sugere menores efeitos colaterais no uso da vitamina D quando comparado ao da metformina no tratamento da SOP. No entanto para melhor avaliação da superioridade do tratamento com ênfase da vitamina D em relação à metformina são necessários estudos que avaliem o uso concomitante.

Referências

- Albergariab-H. (2017). Ações da vitamina D no metabolismo ósseo e no risco de fratura. *In: A importância da vitamina D na saúde da mulher*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 3, 19-27. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose.
- An Androgen Excess Society Guideline. Position Statement. (206). Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 11(91), 4237-4245,
- Angonese, N. T. (2011). Ensaio clínico randomizado com uso de cloridrato de metformina nas doses de 1500mg e 1000mg dia em pacientes com síndrome de ovários policísticos. Universidade Federal Do Paraná. Curitiba, 82.
- Araújo, S. M. F. de. (2019). Avaliação dos níveis séricos de vitamina D e fatores associados à Síndrome dos Ovários Policísticos. 2019. Dissertação de Mestrado. Brasil.
- Arie, W. M. Y., Fonseca, A. M. D., Bagmoli, V. R., Fassolas, G., & Baracat, E. C. (2009). Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *Femina*.
- Azziz, R. (2006). Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3(91), 781-785.
- Azziz, R. *et al.* (2004). The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 6(89), 2745-2749.
- Baccaro, L. F. C. (20017). Prevalência Da Deficiência De Vitamina D. *Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia*, São Paulo, 10-18.
- Barral, D., Barros, A. C., & De Araújo, R.P. C. (2007). Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7(3), 309-315.
- Baskind, N. E., Balen, A. H. (2016). Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 37, 80-97.
- Bouchoucha, M., Uzzan, B., & Cohen, R. (2011). Metformin and digestive disorders. *Diabetes & metabolism*, 37(2), 90-96.
- Bozdog, G. *et al.* (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovarysyndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*, 31(12), 2841-2855.

- Brum, D. G. *et al.* (2014). Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72, 152-156.
- Carmina, E. M. D., & Lobo, R. A. M. D. (2004). Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Revista*. 661-665.
- Carvalho, B. R. (2018). Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 8, 88-103.
- Cooney, L. G. (2018). Dokras, Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health, *revista*. 110, 794-809.
- Cozzolino, S. M. F., Morais, C. C., & Cominetti, C. (2016). *Biodisponibilidade de Nutrientes*. (5a ed.) Manole, 11, 341-368
- De Carvalho, B. R. (2019). Síndrome dos ovários policísticos: particularidades no manejo da infertilidade. *FEMINA*, 47, 9, 518-45.
- Duarte, J. A. (2011). *Metformina e o seu papel no tratamento da infertilidade em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico*. Universidade do Porto. Porto, 23.
- Fang, F., *et al.* (2017). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in clinical practice*, 26, 53-60.
- Fausser, B. C. J. M., *et al.* (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38
- Ferriani, R. A., Vieira, C. S., Brito, L. G. O. (2015). *Rotinas em Ginecologia*. Atheneu,
- Firouzabadi, R. D., *et al.* (2012). Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2(18), 85-88,
- Freitas, L. A. R. D., *et al.* (2017). Uso de metformina em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Policístico. *Revista Ciências Médicas*, Campinas, 25(2), 87-97.
- Graham, G. G., *et al.* (2011). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*, 50(2), 81-98.
- Holm, N. S. L., *et al.* (2012). The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 10(91), 1173-1176,
- Jomaa, C. (2019). Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): Revisão de Literatura, São Paulo, 30.
- Kuçukazman, M., *et al.* (2014). The association of vitamin D deficiency with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics*. 69, 542-546.
- Krul-Poel, Y. H. M., *et al.* (2018). Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 13(12), e0204748.
- Legro, R. S., Castracane, V. D., & Kauffman, R. P. (2004). Detecting Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Purposes and Pitfalls. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 59(2), 141-154.
- Lima, L. G., & Ferreira, L. A. (2017). A Metformina Na Indução Da Ovulação Em Mulheres Com Síndrome Dos Ovários Policísticos. *Visão Acadêmica*, Curitiba, 18(2), 1518-8361.
- Maciel, D. G., & De Abreu Reis, M. J. (2017). Frequência de hipovitaminose D em mulheres adultas. *Journal of the Health Sciences Institute*, 35(4), 257-260.
- Macut, D., *et al.* (2017). Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130, 163-170.
- Marcondes, J. A. M., Barcellos, C. R. G., & Rocha, M. P. (2011). Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, São Paulo, 1(55), 6-15.
- Menichini, D., Facchinetti. (2019). Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecological Endocrinology*, 1-5.
- Mosca, L., *et al.* (2011). Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *Circulation*, 123(11), 1243–1262.
- Motta, E. L. A. D., Domingues, T., & Júnior, J. M. S. (2012). O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, São Paulo.
- Neto, E. M. R., *et al.* (2015). Metformina: Uma Revisão Da Literatura. *Saúde e Pesquisa*, Maringá, 8(2), 355-362.
- Pal, L., *et al.* (2012). Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 12(28), 965-968.
- Pereira, J. M., De Oliveira Silva, V., & Cavalcanti, D. S. P. (2015). Síndrome do ovário policístico: terapia medicamentosa com metformina e anticoncepcionais orais. *Saúde & Ciência Em Ação*, 1(1), 26-42.
- Pontes, A. P. E. A. (2012). Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas, 74-798. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032012000200006>.

- Raja-Khan, N. *et al.* (2014). High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril*, 6(101), 1740-1746.
- Razavi, M., *et al.* (2016). The Effects of Vitamin D-K-Calcium Co-Supplementation on Endocrine, Inflammation, and Oxidative Stress Biomarkers in Vitamin D-Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial. *Horm Metab Res*, 7(48), 446-451.
- Ribas Filho, D., De Almeida, C. A N., & De Oliveira Filho, A. E. (2019). Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran). *International Journal of Nutrology*, 12(03), 082-096.
- Rodrigues, B. B., *et al.* (2019). Vitamina D na regulação do organismo humano e implicações de sua deficiência corporal. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 2(5), 4682-4692.
- Romano, L. G. M. *et al.* (2011). Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas, São Paulo, 310-316.
- Sahmaya, S., *et al.* (2018). Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS, 159-164, ISSN <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.007>.
- Sales, L. S., *et al.* (2018). Vitamin D supplementation in Polycystic Ovarian Syndrome. *SciTx Nutr Food Sci*, 3(1)
- Santos, T. S., *et al.* (2019). Aspectos Nutricionais E Manejo Alimentar Em Mulheres Com Síndrome Dos Ovários Policísticos, Teresina, 649- 670.
- Silva, R. D. C., Pardini, D. P., & Kater, E. (2066). Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, 50(2), 281-290.
- Soares, D. O. Q., *et al.* Indicação De Metformina Em Pacientes Anovulatórias. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 14(1), 38-42,
- Souza, B. F., & Dytz, P. (2020). Intervenções não farmacológicas no tratamento da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura (Bacharelado em Nutrição) Uniceub, Brasília.
- Spritzer, P. M. (2014). Polycystic ovary syndrome: reviewing, São Paulo, 182-187, ISSN <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003051>.
- The Androgen Excess and Pcos Society. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2), 456-488.
- The Rotterdam Eshre/Asrm-Sponsored Pcos Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19(1), 41-47.
- The Thessaloniki Eshre/Asrm-Sponsored Pcos Consensus Workshop Group. (2008). Consensus on infertility treatment related to polycystic. *Human Reproduction*, 23(3), 462-477.
- Thomson, R. L., Spedding, S., & Buckley, J. D. (2012). Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 3(77), 343-350.
- Traub, M. L. (2011). Assessing and Treating Insulin Resistance. *World Journal Diabetes*, 2(3), 33-40.
- Vale, V. A. L. D., *et al.* (2021). O Uso de Metformina no Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 4(2), 4426-4436.
- Wehr, E., Pieber, T. R., Obermayer-Pietsch, B. (2011). Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J. Endocrinol. Invest.*, 10(34), 757-763.
- Yang, P.-K., *et al.* (2018). Changes in peripheral mitochondrial DNA copy number in metformin-treated women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 3(103), 890-899.
- Yarak, S., *et al.* (2005). Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina, 395-409.
- Yau, T. T. L., *et al.* (2017). Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences, 622-634.
- Zahra, M., *et al.* (2016). Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res*, 2(49), 103-108.