

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas para  
Síndrome dos Ovários Policísticos

Fevereiro/2019



protocolo

**RELATÓRIO  
DE RECOMENDAÇÃO**





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## **APRESENTAÇÃO**

A proposta O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para síndrome dos ovários policísticos foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 74ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. A Diretriz segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na 74ª reunião do plenário, realizada nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



# PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença multifatorial que se caracteriza por alterações hiperandrogênicas e reprodutivas. Sua etiologia é complexa, com influência da predisposição genética e de fatores ambientais (1, 2). As principais manifestações incluem acne, hirsutismo, alopecia, alterações menstruais e infertilidade.

Além disso, podem haver alterações metabólicas como o maior risco de obesidade, pré diabetes, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença hepática gordurosa não-alcoólica, distúrbios de humor e câncer (3, 4). Além da infertilidade, mulheres com SOP têm maior taxa de abortamento espontâneo, assim como maior risco de complicações obstétricas, como diabetes mellitus gestacional, doença hipertensiva específica da gravidez, pré-eclâmpsia e partos prematuros, quando comparadas à população geral (5).

A SOP é considerada a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, acometendo cerca de 6-19% dessa população, dependendo do critério diagnóstico (6). A sua caracterização diagnóstica é realizada pela presença de ao menos dois entre três critérios: anovulação crônica, hiperandrogenismo e morfologia ovariana policística (7). Entretanto, sua apresentação clínica é bastante heterogênea e diversos são os fenótipos da doença (8, 9). Como a etiologia da SOP não está totalmente esclarecida e não há um teste diagnóstico específico, a SOP é considerada um diagnóstico de exclusão. Resistência insulínica e obesidade, embora não façam parte dos critérios diagnósticos, são achados frequentes e potencializam as diferentes manifestações da síndrome (10).

O tratamento envolve o controle dos sintomas hiperandrogênicos, regularização dos ciclos menstruais e proteção endometrial. Para todas as pacientes, modificações do estilo de vida e manejo das anormalidades metabólicas devem ser sempre recomendadas (11, 12).



## 2.0 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E28.2 Síndrome dos ovários policísticos
- L68.0 Hirsutismo

## 3.0 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### 3.1 Critérios de inclusão

Serão incluídas neste Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) as pacientes que apresentarem o diagnóstico de SOP, de acordo com os critérios do Consenso de Rotterdam.

### 3.2 Critérios de exclusão

Serão excluídas deste PCDT as pacientes que apresentarem outras doenças que causem hiperandrogenismo ou oligo/amenorréia (tumores produtores de androgênios, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tireopatias, uso de medicamentos associados com hirsutismo e hipogonadismo, hiperplasia adrenal congênita). Pacientes gestantes ou que apresentem hipersensibilidade conhecida aos medicamentos também serão excluídas.

## 4.0 DIAGNÓSTICO

O Consenso de Rotterdam de 2003 estabelece que a doença seja diagnosticada pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios (7, 13):

1. Alteração dos ciclos menstruais: presença de 9 ciclos ou menos no período de um ano
2. Hiperandrogenismo clínico: presença de um ou mais dos seguintes achados (acne, hirsutismo e alopecia de padrão androgênico) e/ou Hiperandrogenismo laboratorial: elevação de pelo menos um androgênio (testosterona total, androstenediona, sulfato de desidroepiandrosterona sérica (SDHEA)), de acordo com os valores de referência do kit utilizado.



3. Morfologia ovariana policística à ultrassonografia: presença de mais de 12 folículos antrais (entre 2 ou 9 mm) em pelo menos um dos ovários ou volume ovariano de  $\geq 10 \text{ cm}^3$ .

A inclusão do achado ultrassonográfico como critério diagnóstico promoveu aumento na detecção da doença (14, 15). A contagem de folículos antrais à ultrassonografia (US) aumentou de mais que 12 para maior do que 25, quando são utilizados aparelhos de maior resolução. Quando houver dificuldade na contagem acurada de folículos deve ser utilizado o volume ovariano de  $\geq 10 \text{ cm}^3$  em pelo menos um dos ovários. O ovário que apresente folículo dominante ( $\geq 10 \text{ mm}$ ) ou corpo lúteo não deve ser considerado e o exame deve ser repetido (11, 12). A SOP pode se manifestar por meio de quatro fenótipos (16) (Quadro 1).

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS FENÓTIPOS DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO.

Fenótipo	A	B	C	D
<b>Oligo ou amenorreia</b>	+	+	-	+
<b>Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial</b>	+	+	+	-
<b>Ovários policísticos à ultrassonografia</b>	+	-	+	+

Fonte: Critério de Rotterdam 2003 (7).

Quanto ao uso de hormônio anti-mulleriano (HAM) como método diagnóstico, as evidências demonstram boa correlação entre os seus níveis e a contagem de folículos. Dessa forma, sua dosagem tem sido proposta como substituto da contagem de folículos pela US no diagnóstico da SOP. Os níveis de HAM também se correlacionam com o volume ovariano e com a distribuição periférica dos folículos, aumentando o valor preditivo positivo para o diagnóstico dessa patologia (16). Entretanto, os estudos avaliados utilizaram técnicas distintas para sua quantificação e não estabelecem de forma conclusiva os pontos de corte para positividade. Assim, ainda não é possível recomendar sua dosagem como critério diagnóstico de SOP em substituição ao diagnóstico por US.

O diagnóstico de SOP é confirmado após exclusão de outras causas de hiperandrogenismo. Os seguintes exames são recomendados: 17-OHP, hormônio tireoestimulante (TSH), prolactina e hormônio folículo-estimulante (FSH), quando da suspeita clínica de hiperplasia adrenal congênita, tireopatias, hiperprolactinemia e insuficiência ovariana primária,





respectivamente.(7) (Quadro 2). Na suspeita de síndrome de Cushing ou tumores secretores de androgênios, encaminhar para o especialista.

*QUADRO 2 – EXAMES PARA EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO OU RASTREAR A PRESENÇA DE RISCO METABÓLICO. ADAPTADO DE THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP (7).*

Exame
Testosterona total
17-hidroxiprogesterona
Prolactina sérica
Glicemia de jejum
Glicemia após sobrecarga de 75 g de glicose (para mulheres obesas ou com história familiar de diabetes melito)
Sulfato de deidroepiandrotestoterona (DHEA-S) (em caso de suspeita de tumor adrenal)
TSH
Colesterol total; HDL-colesterol; triglicerídeos (para pacientes com suspeita de síndrome metabólica)

(\*) podem variar de acordo com o método utilizado; TSH: hormônio tireoestimulante.

#### 4.1 Diagnóstico em adolescentes

No período pós-puberal, os sinais e sintomas sugestivos da SOP se sobrepõem aos que ocorrem na puberdade normal. Há também grande variabilidade na apresentação clínica nessa etapa do desenvolvimento. Em consequência, não é recomendado o uso de um marcador clínico ou hormonal específico para o diagnóstico de SOP em adolescentes (17-21). Da mesma forma, os parâmetros ultrassonográficos ovarianos para o diagnóstico da SOP ainda não foram estabelecidos por estudos com boa qualidade de evidência. Uma limitação adicional é o uso do US pélvico transabdominal, que apresenta pior desempenho que o transvaginal, principalmente em adolescentes obesas (20, 22-25). No entanto, há evidências de que adolescentes que apresentam simultaneamente hiperandrogenismo e distúrbio menstrual têm maior chance de confirmar a SOP na idade adulta (26).



Desta forma, considerando o baixo nível de evidência descrito acima, recomenda-se aplicar para adolescentes (2 anos pós-menarca até 19 anos incompletos) o critério diagnóstico que considera a presença dos 3 componentes do Consenso de Rotterdam (ciclos oligo/amenorreicos/anovulatórios, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ovariana policística, em adolescentes após a menarca e excluídas outras causas para hiperandrogenismo e/ou distúrbio menstrual) (27).

Salienta-se que, para evitar o sub-diagnóstico de SOP em adolescentes, é possível postergar o diagnóstico para depois dos 18 anos completos, a partir da reavaliação clínica e laboratorial, considerando os critérios vigentes para mulheres adultas. Neste caso, e após exclusão de outras causas, é recomendado tratar os sintomas como distúrbio menstrual e hirsutismo, independente do diagnóstico definitivo de SOP (26, 27).

## **5.0 METODOLOGIA**

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontram-se detalhadas no ANEXO metodológico do PCDT.

## **6.0 TRATAMENTO**

### **6.1 Tratamento não farmacológico**

A modificação do estilo de vida deve ser recomendada para todas as portadoras de SOP. Essa estratégia inclui as seguintes medidas: cessação do tabagismo e do uso abusivo de álcool, prática de atividade física regular e alimentação saudável. Para as pacientes com sobrepeso ou obesas e, principalmente, se associadas a comorbidades metabólicas, é recomendável a redução do peso corporal. A recomendação inicial para todas as portadoras de SOP associada a comorbidades metabólicas, portanto, não difere daquela usada para a população em geral. Ou seja, obesidade, dislipidemia, hipertensão, doença hepática gordurosa não alcoólica, apneia do sono e os estados de hiperglicemia devem ser tratados seguindo as diretrizes para cada condição específica (11, 12, 27). Durante o tratamento da obesidade em mulheres com SOP, pode ser necessário o acompanhamento por equipe multiprofissional.



Em relação às mulheres com SOP e que desejam gestar, recomenda-se o aconselhamento pré-concepcional e medidas para controle/cessação de hábitos inadequados (28), tais como obesidade, tabagismo e consumo de álcool. As outras medidas preventivas de agravos associados ao período gestacional, que são indicadas para as gestantes em geral, também devem ser seguidas por aquelas que são portadoras de SOP.

As modificações do estilo de vida que favorecem a redução de peso corporal em mulheres com sobrepeso e obesas com SOP podem melhorar as taxas de ovulação. Além disso, o controle pré-gestacional adequado de peso em mulheres com SOP poderia reduzir o risco gestacional de anomalias congênitas (defeitos cardíacos e do tubo neural), diabetes mellitus gestacional, síndromes hipertensivas (principalmente pré-eclâmpsia), macrossomia, restrição de crescimento intrauterino, abortamentos e prematuridade (5, 29). É recomendada a perda de pelo menos 5 a 10% do peso corporal por essa medida estar associada a melhora da obesidade central, hiperandrogenismo e taxas de ovulação de mulheres com SOP (30-32). Porém, esta medida ainda não se comprovou eficaz no aumento da taxa de nascidos vivos (33).

Em mulheres com SOP, o tratamento cosmético do hirsutismo é uma medida recomendada e adjuvante ao tratamento farmacológico. Embora não estejam disponíveis estudos com boa qualidade de evidência, é considerado consensual na prática clínica de que medidas de remoção temporária dos pelos (seja por depilação ou arrancamento ou epilação ou barbeamento ou clareamento) podem ser recomendadas. No entanto, pode ocorrer irritação, dor e foliculite, além da necessidade de repetir os procedimentos frequentemente (34, 35).

## **6.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

### **6.2.1 IRREGULARIDADE MENSTRUAL**

Os anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) constituem a primeira linha de tratamento para mulheres com SOP que não desejam gestar e que apresentem irregularidade menstrual com ou sem hirsutismo, mesmo em casos que não requeiram contracepção. AHCs contendo 30 ou 35 µg de etinilestradiol (EE<sub>2</sub>) podem reduzir o hirsutismo leve a moderado (27, 36-38). Entretanto, há poucos estudos utilizando doses menores de estrogênios. Uma meta-análise evidenciou que AHCs contendo 20 µg de EE<sub>2</sub> podem ser efetivos para tratar hirsutismo leve (39). Com relação ao componente progestogênico, embora o acetato de ciproterona e a drospirenona, um derivado da espironolactona, apresentem boa atividade antiandrogênica, as evidências atuais indicam que qualquer AHC oferece similar supressão androgênica, proteção endometrial e regularização dos ciclos menstruais quando utilizados de forma cíclica (27, 36, 40-



43). Além disso, os AHCs garantem a contracepção, o que é fundamental quando utilizados em associação com antiandrogênios.

Os benefícios contraceptivos e não contraceptivos de longo prazo dos AHC, descritos acima, se sobrepõem aos riscos em mulheres com SOP, se os critérios de elegibilidade para seu uso são considerados (38). Entretanto, potenciais efeitos metabólicos adversos e eventos tromboembólicos constituem uma preocupação quando da sua prescrição (44). Por outro lado, evidências atuais indicam que os AHCs não promovem alterações significativas na glicemia em jejum ou em marcadores de resistência insulínica, no índice de massa corporal (IMC) ou pressão arterial e apenas alterações discretas no perfil lipídico (45-47).

Desta forma, deve-se rastrear a elegibilidade para os AHC, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (48). Portanto, é recomendado o uso de AHC em mulheres com SOP, de acordo com o estabelecido na seção de fármacos e esquemas de administração.

A presença de comorbidades metabólicas e fatores de risco cardiovasculares podem contraindicar o uso de AHC. Por isso, em mulheres com SOP e obesidade severa, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, diabetes com mau controle ou complicações crônicas, o risco de usar AHC pode ser maior que o benefício ou até mesmo inaceitável (48).

As evidências atuais indicam que a metformina, em paralelo com suas ações metabólicas que melhoram a sensibilidade à ação da insulina, pode reduzir a secreção de androgênios pelos ovários e melhorar ou restaurar a ciclicidade menstrual (49-51). Os efeitos são mais evidentes se associados à medidas de alterações de estilo de vida (50). Assim, a metformina é recomendada como agente sensibilizador da ação da insulina para o tratamento de segunda linha das irregularidades menstruais em mulheres com SOP que apresentem alterações metabólicas e distúrbio menstrual, e nas quais as mudanças de estilo de vida tenham falhado em restaurar o padrão cíclico das menstruações. A metformina é segura, não é contraceptiva e pode induzir ciclos ovulatórios. Portanto, é recomendável garantir a contracepção para pacientes com SOP e em uso de metformina, mas que não desejam gestar.

### **6.2.2 HIPERANDROGENISMO CLÍNICO**

Para o tratamento do hirsutismo clínico de graus moderados e severos, recomenda-se utilizar um antiandrogênico, associado aos AHC (52, 53). As evidências disponíveis não permitem identificar superioridade de um antiandrogênico em detrimento ao outro. Caso haja contraindicação de AHC, recomenda-se associar o antiandrogênico com a metformina, nas

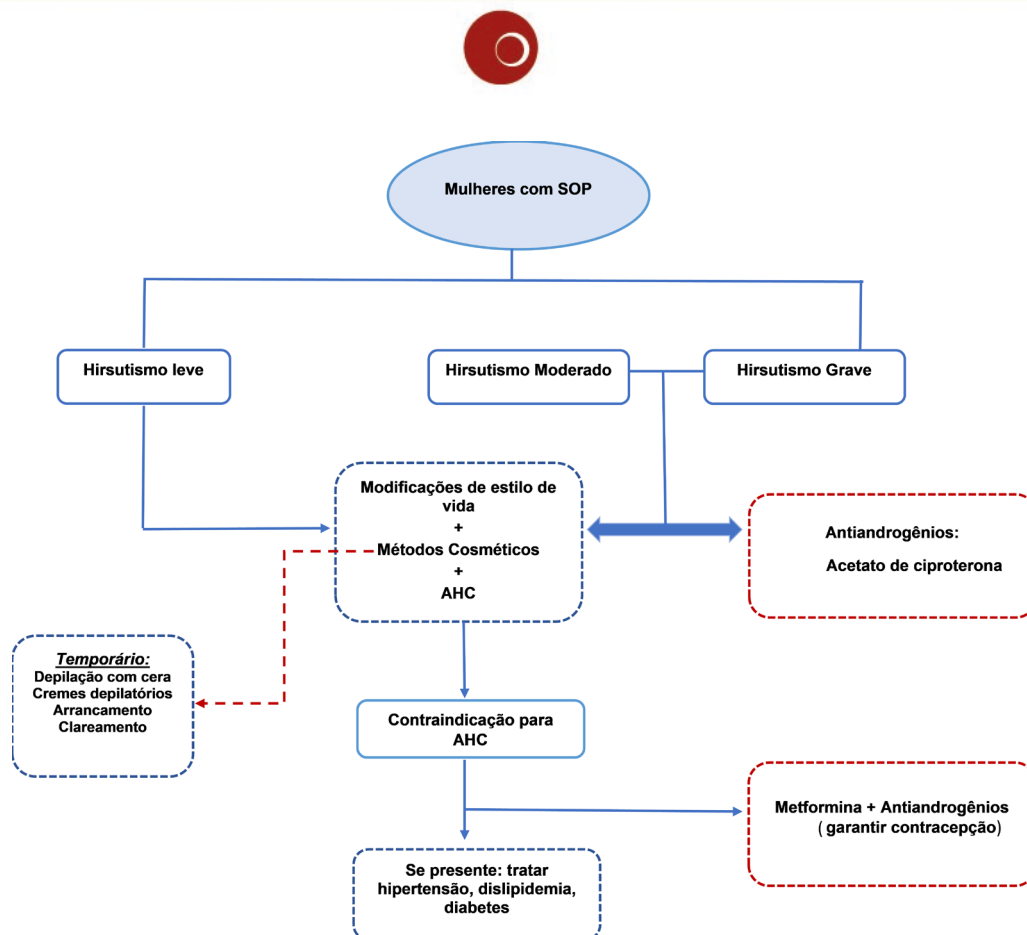


pacientes com distúrbios metabólicos. O antiandrogênico de escolha é o acetato de ciproterona, pois é o único que apresenta indicação para SOP em bula (54).

A prescrição de antiandrogênios sem a associação com AHC requer o uso concomitante de método contraceptivo eficaz em mulheres sexualmente ativas, a fim de prevenir a feminização de um feto masculino e, por isto, os antiandrogênios também não devem ser administrados em mulheres gestantes ou que planejam gestar.

O acetato de ciproterona é um progestogênio que, em doses mais elevadas (50 mg), exerce efeito anti-gonadotrófico (55). Doses diárias de 25-50 mg, 20 dias por mês, combinadas com AHC ou com estrogênio, são efetivas para o tratamento da acne (56) e do hirsutismo moderado ou severo em mulheres com SOP (53, 55, 57). O acetato de ciproterona é geralmente bem tolerado, mas efeitos adversos dose-dependentes incluem ganho de peso e diminuição da libido (55).

Embora a metformina possa ser utilizada como tratamento de segunda linha para reduzir a secreção de testosterona, não exerce efeito sobre o hirsutismo e, portanto, o seu uso não é recomendado para o tratamento de hirsutismo (58-60) (Figura 1).



**FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS QUE NÃO DESEJAM ENGRAVIDAR. ADAPTADO DE SPRITZER (61).**

### 6.2.3 COMORBIDADES METABÓLICAS

Ações que levem à redução da resistência insulínica têm efeitos benéficos nas portadoras da SOP (8, 62, 63). A metformina é recomendada em mulheres com SOP que não atingiram as metas de controle metabólico em uso de AHC ou que apresentam contra-indicação a esses. As doses mais altas (até 2,50g/dia), quando toleradas, devem ser indicadas, por levar a resultados melhores em relação a dose inferior (1,5g/dia) (27, 64-66).

As tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) não são recomendadas em mulheres com SOP, por não haver evidências a favor de superioridade das mesmas em relação à metformina em parâmetros metabólicos e hormonais (49). É importante salientar que a pioglitazona pode levar a ganho de peso, devido à retenção hídrica, e tem potencial teratogênico, não devendo ser utilizada (67).



- **CIRURGIA BARIÁTRICA**

Melhora clínica na SOP têm sido observada com perda ponderal de apenas 5% do peso corporal (47). Entretanto, a redução de peso corporal significativa pode ser difícil de ser alcançada e mantida, especialmente nas pacientes com obesidade grave. Por isto, a cirurgia bariátrica torna-se uma opção de tratamento para pacientes portadoras da SOP, especialmente aquelas que falham nas tentativas clínicas de manejo da obesidade.

Apesar da baixa qualidade metodológica, os estudos evidenciaram, de forma quase unânime, benefícios relacionados à redução ponderal, parâmetros hormonais (como FSH, LH, HAM e androgênios), parâmetros metabólicos (como perfil lipídico e glicemia), além de melhoria no hirsutismo, redução no volume ovariano, na ciclicidade menstrual e na fertilidade. Tais estudos utilizaram técnicas cirúrgicas distintas, que potencialmente poderiam influenciar os resultados. As mais comumente usadas foram a banda gástrica ajustável, o *by pass* gástrico em Y de Roux (Cirurgia à Fob Capella) e a gastrectomia vertical (Sleeve). As respostas positivas ao procedimento cirúrgico foram independentes das técnicas utilizadas (68). Estes estudos tiveram seguimento curto, usualmente em torno de 12 meses, não permitindo avaliar as consequências a longo prazo do procedimento cirúrgico. Da mesma forma, a avaliação da segurança do procedimento também ficou prejudicada pela escassez de dados.

A cirurgia bariátrica pode ser indicada para portadoras da SOP, com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, que não apresentaram sucesso na terapêutica não-cirúrgica para obesidade, por sua eficácia a curto prazo em parâmetros clínicos, laboratoriais, reprodutivos e metabólicos. Mais dados sobre eficácia e segurança deste procedimento para o tratamento da obesidade associada a SOP são necessários.

## **7.0 FÁRMACOS**

### **Anticoncepcionais hormonais**

Etinilestradiol mais levonorgestrel: comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg

### **Progestogênios**

Acetato de medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg

Noretisterona: comprimidos de 0,35 mg

### **ANTIANDROGÊNIO**



Ciproterona: comprimidos de 50 mg

#### **SENSIBILIZADOR DA AÇÃO DE INSULINA**

Metformina: comprimidos de 500/850 mg de liberação normal

## **7.1 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

### **Anticoncepcionais hormonais - tratamento:**

Etinilestradiol mais levonorgestrel: 1 comprimido de 0,03 mg + 0,15 mg ao dia por 21 dias/mês. Doses elevadas (3 a 4 comprimidos ao dia) e decrescentes podem ser utilizadas por curtos períodos (4 a 5 dias) para controle de sangramento disfuncional.

### **PROGESTOGÊNIOS - TRATAMENTO:**

Acetato de medroxiprogesterona: 1 comprimido de 10 mg ao dia por 10 a 12 dias do ciclo.

Noretisterona: 1 comprimido de 0,35 mg ao dia em uso contínuo (efeito anticoncepcional)

### **ANTIANDROGÊNIOS - TRATAMENTO:**

Acetato de ciproterona: 12,5 mg, 25mg ou 50 mg/dia, por via oral, no esquema 21/7 (utilizar por 21 dias e fazer intervalo de 7 dias para o período menstrual), em associação ao ACO.

### **METFORMINA - TRATAMENTO:**

Iniciar com 500 mg, por via oral após o jantar; aumentar 500 (1000 mg/ semana até o máximo de 2,550 g/dia, se necessário. Dividir a dose em 2 ou 3 vezes ao dia para melhorar a tolerância, em caso de metformina de liberação rápida. Em caso da metformina de liberação prolongada, utilizar 1000 mg 1 a 2 vezes ao dia.

## **7.2 TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO**

O tratamento deve ser contínuo, enquanto a paciente não deseja gestar. A taxa de recorrência de hirsutismo dentro de 6 meses após a suspensão do tratamento é de 80% (69). Naquelas pacientes que modificam estilo de vida e perdem peso, a metformina pode ser





suspensa. A avaliação das pacientes em relação ao uso diário de medicamentos e à melhora do hirsutismo e da regularização dos ciclos menstruais, entretanto, varia com o passar da idade e é possível ajustar doses ou mesmo suspender uma ou mais medicações. Desejo de engravidar é indicação, mesmo que temporária, de suspensão do tratamento.

## **8.0 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

Os benefícios esperados do tratamento incluem a regularização dos ciclos menstruais (nos primeiros meses de tratamento), diminuição da quantidade, textura e distribuição de pelos, melhora ou resolução da acne e outras manifestações androgênicas (após pelo menos 6 a 12 meses de tratamento), redução do peso e melhora das alterações metabólicas relacionadas com resistência insulínica e redução do risco de hiperplasia/carcinoma de endométrio.

## **9.0 EFEITOS ADVERSOS**

Os medicamentos são bem tolerados, com baixa ocorrência de efeitos adversos significativos. No início do tratamento, pode haver náusea e turgência mamária relacionada com uso de AHC, desconforto abdominal, náuseas e diarreia associada ao uso de metformina, que melhoram com o decorrer do uso.

## **10.0 MONITORAMENTO**

Na vigência de AHC, recomenda-se seguimento inicial após 3 meses e depois a cada 6 meses. Espera-se redução progressiva do hirsutismo, sangramentos de privação nas pausas do AHC. Avalia-se peso, IMC e cintura bem como presença de eventos adversos, como elevação de pressão arterial, desconforto mamário, cefaleia, varizes, entre outros. Níveis de testosterona sérica anuais devem se mostrar reduzidos em relação aos valores antes do tratamento. Avaliação de fatores de risco cardio-metabólicos, clínicos e laboratoriais deve ser realizada anualmente, principalmente naquelas pacientes em que se recomendou mudanças de estilo de vida associadas ou não à metformina. Nos casos em que a paciente esteja em uso de espironolactona, níveis de potássio sérico devem ser monitorizados. Pacientes em que o diagnóstico não possa ser firmado e/ou que apresentem comorbidades metabólicas, hirsutismo grave, sinais de virilização ou testosterona acima de 2 desvios padrão do valor de referência da dosagem devem ser encaminhadas para serviço de referência em Endocrinologia.



## 11.0 COMPLICAÇÕES

### 11.1 RISCO DE NEOPLASIA EM MULHERES COM SOP

Os estudos que avaliaram o risco de neoplasia em mulheres com SOP apresentam limitações metodológicas significativas. Algumas comorbidades associadas a SOP (obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2) podem elevar o risco de câncer (70).

Os tipos de câncer ginecológicos mais frequentemente avaliados em mulheres com SOP são os de ovário, mama e endométrio. Os cânceres de mama (71, 72) e ovário (71) não parecem ser mais prevalentes em portadoras de SOP. Portanto, o rastreamento para neoplasia de mama em mulheres com SOP não difere da população geral, de acordo com idade e outros fatores de risco adicionais associados a esta neoplasia.

Entretanto, o câncer de endométrio é três vezes mais prevalente nas mulheres com anovulação crônica (4, 71, 73). Por outro lado, o uso de AHC por 4 a 12 anos reduz 50 a 70% o risco de desenvolver câncer de endométrio (4). Embora a presença de SOP não esteja associada a maior risco para neoplasia de ovário, a oligomenorréia (ciclos com intervalo > 35 dias) ou amenorreia (ausência de fluxo menstrual por 6 ciclos) podem apresentar relação com o tipo histológico do câncer ovariano. Estes padrões menstruais podem estar associados a tumores *borderlines*, mas não a neoplasias invasivas do ovário em mulheres com sobrepeso ou que nunca utilizaram contraceptivos hormonais (74).

### 11.2 RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM SOP

As mulheres portadoras de SOP apresentam prevalências mais altas de fatores de risco para doenças cardiovasculares. Proporção significativa destas pacientes são insulinoresistentes, possuem maiores concentrações de marcadores inflamatórios, presença de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica, e até mesmo de alterações angiográficas (como calcificação e alterações ecocardiográficas), quando comparadas às mulheres sem diagnóstico de SOP (8, 11, 75-77).

Os estudos mais bem delineados e com menor risco de viés não demonstram incidência ou prevalência aumentada para a maioria dos desfechos cardiovasculares em populações com SOP, como infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana (DAC), cirurgia de revascularização do miocárdio e maior tempo de internação hospitalar por causas cardiovasculares, ou mortalidade total e por causa cardiovascular(78-83).



Por outro lado, estudos com alto risco de viés evidenciaram maior risco de IAM e DAC, demonstrando incerteza nessa associação (84, 85).

Em relação ao risco para acidente vascular cerebral (AVC), os resultados são conflitantes, havendo uma tendência a um maior número de eventos neuro-isquêmicos nas portadoras da SOP (78, 86). Por fim, há evidências confiáveis que associam SOP ao maior risco de eventos tromboembólicos, mesmo ajustado para uso de contraceptivos orais e IMC (87-89).

Diversas são as dificuldades para definir a exata relação entre a SOP e maior número de eventos cardiovasculares/mortalidade. Primeiramente, o próprio diagnóstico da SOP, com seus diferentes fenótipos, que apresentam perfis de morbidade variáveis. Depois, as possíveis influências do diagnóstico precoce da doença, geralmente feito em mulheres adultas jovens, o que leva a maior busca pelo serviço de saúde e consequente maior oportunidade de tratamento e redução no risco de complicações cardiovasculares. Por fim, o efeito dos medicamentos utilizados para controle dos sintomas, como por exemplo o uso de AHC, pode influenciar o curso natural da doença.

Principalmente devido à baixa qualidade metodológica dos estudos e elevado risco de viés, há dificuldade para afirmarmos a existência de maior risco para eventos cardiovasculares como IAM e AVC em mulheres portadoras da SOP, havendo apenas evidências de baixa qualidade.

## **12.0 REGULAÇÃO/CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Pacientes com suspeita de SOP devem ser encaminhadas para um serviço especializado em Ginecologia ou Endocrinologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso do medicamento.

Outras opções de terapias farmacológicas, não contidas no escopo desse PCDT, poderão ser solicitadas nos âmbitos estadual e municipal desde que contidas em listas oficiais dessas respectivas esferas de governos (Relação Municipal de Medicamentos Essenciais- REMUME e Relação Estadual de Medicamentos Essenciais-RESME), ou contidas em programas do Governo Federal, como o Programa “Aqui tem Farmácia Popular”, respeitando a descentralização e hierarquização do Sistema Único de Saúde (SUS), como disposto na Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990.

Os respectivos códigos da tabela de procedimento do SUS, para as tecnologias inclusas nesse PCDT são exibidas a seguir:



### **Testosterona**

02.02.06.034-9 DOSAGEM DE TESTOSTERONA

### **Androstenediona**

02.02.06.011-0 DOSAGEM DE ANDROSTENEDIONA

### **SDHEA**

02.02.06.014-4 DOSAGEM DE DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA) (Sulfato de dehidroepiandrosterona)

### **Ultrassonografia**

02.05.02.016-0 - ULTRASSONOGRRAFIA PELVICA (GINECOLOGICA)

02.05.02.018-6 - ULTRASSONOGRRAFIA TRANSVAGINAL

### **17-OHP**

02.02.06.004-7 DOSAGEM DE 17-ALFA-HIDROXIPROGESTERONA

### **TSH**

02.02.06.025-0 DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH)

### **Prolactina sérica**

02.02.06.030-6 DOSAGEM DE PROLACTINA

### **FSH**

02.02.06.023-3 DOSAGEM DE HORMONIO FOLICULO-ESTIMULANTE (FSH)

### **Glicemia**

02.02.01.047-3 DOSAGEM DE GLICOSE

### **Glicemia após sobrecarga de glicose**

02.02.01.004-0 DETERMINACAO DE CURVA GLICEMICA (2 DOSAGENS)

### **Colesterol**

02.02.01.027-9 DOSAGEM DE COLESTEROL HDL

02.02.01.029-5 DOSAGEM DE COLESTEROL TOTAL

### **Triglicerídeos**

02.02.01.067-8 DOSAGEM DE TRIGLICERIDEOS

### **Cirurgia bariátrica**

04.07.01.038-6 - CIRURGIA BARIÁTRICA POR VIDEOLAPAROSCOPIA

04.07.01.036-0 - GASTRECTOMIA VERTICAL EM MANGA (SLEEVE)

04.07.01.012-2 - GASTRECTOMIA C/ OU S/ DESVIO DUODENAL

04.07.01.017-3 – GASTROPLASTIA COM DERIVAÇÃO INTESTINAL

04.07.01.018-1 – GASTROPLASTIA VERTICAL COM BANDA



04.07.01.013-0 - GASTRECTOMIA PARCIAL C/ OU S/ VAGOTOMIA

04.07.01.015-7 - GASTRECTOMIA VIDEOLAPAROSCOPICA

**Espermograma**

02.02.09.021-3 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTIESPERMATOZOIDES (ELISA) (espermograma)

**Histerossalpingografia**

02.04.05.006-5 – HISTEROSSALPINGOGRAFIA

**βHCG**

02.02.06.021-7 - DOSAGEM DE GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (HCG, BETA HCG)

### **13.0 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE- TER**

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste PCDT. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## **ANEXO METODOLÓGICO**

### **A) METODOLOGIA**

Com a presença de cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 3 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

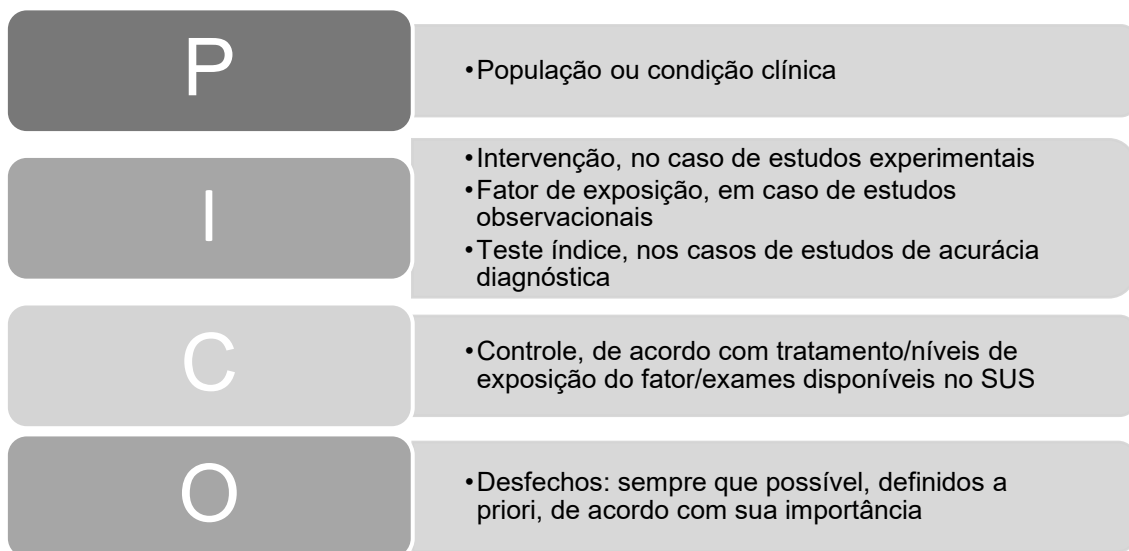


Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida considerando a Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (90), como roteiro para elaboração dos PCDTs, e as seções do documento foram definidas.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.



**FIGURA 2– DEFINIÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA ESTRUTURADA DE ACORDO COM O ACRÔNIMO PICO.**

Ao final dessa dinâmica, 11 questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro 1).



**QUADRO 3 – QUESTÕES DE PESQUISA ELENCADAS PELO GRUPO ELABORADOR DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA.**

<b>Número</b>	<b>Descrição</b>	<b>Seção</b>
<b>1</b>	Quais são os critérios diagnósticos vigentes para SOP em adolescentes?	Diagnóstico
<b>2</b>	Dosagem de hormônio anti-Mulleriano é melhor que ultrassonografia para o diagnóstico de SOP?	Diagnóstico
<b>3</b>	Qual a estimativa de risco de câncer de mama em mulheres com PCOS?	Monitoramento
<b>4</b>	Quais são os tratamentos não farmacológicos para Hirsutismo em mulheres com PCOS?	Tratamento não farmacológico
<b>5</b>	Qual a eficácia e segurança dos anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) em relação aos princípios ativos e à via de administração?	Tratamento Farmacológico
<b>6</b>	Qual a eficácia dos sensibilizadores de ação da insulina para irregularidades menstruais em mulheres com PCOS?	Tratamento Farmacológico
<b>7</b>	Qual é o antiandrogênico mais eficiente (eficaz e seguro) para o tratamento de hiperandrogenismo em mulheres com PCOS?	Tratamento Farmacológico
<b>8</b>	Qual o risco/prevalência de eventos cardiovasculares maiores em mulheres com SOP?	Monitoramento
<b>9</b>	Qual a eficácia e segurança da cirurgia bariátrica para o tratamento de comorbidades metabólicas (e infertilidade) associadas à PCOS?	Tratamento Farmacológico



Número	Descrição	Seção
10	Qual a eficácia dos sensibilizadores de ação da insulina para comorbidades metabólicas em mulheres com PCOS?	Tratamento Farmacológico
11	Qual a eficácia e segurança da metformina em mulheres grávidas com SOP?	Tratamento Farmacológico

PCDT: protocolo clínico e diretriz terapêutica.

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de





eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados do PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (91), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (92), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (93) e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*



2 (QUADAS-2) (94). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Anexo.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (95), de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

## **B) QUESTÕES DE PESQUISA**

**Questão de Pesquisa 1:** Quais são os critérios diagnósticos vigentes para SOP em adolescentes?

### **1) Estratégia de busca**

#### **MEDLINE via Pubmed:**

```
((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Adolescent"[Mesh] OR Adolescence OR Teen* OR Female Adolescent)) AND (("Diagnostic Techniques, Endocrine"[Mesh]) OR ("Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological"[Mesh]))
```

Total: 259 referências

Data de acesso: 13/06/2017

#### **EMBASE:**

```
'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('adolescent'/exp OR 'adolescent' AND [embase]/lim) AND ('diagnostic procedure'/exp/mj AND [embase]/lim)
```

Total: 149 referências



Data de acesso: 13/06/2017

## **2) Seleção das evidências**

A busca nas bases de dados resultou em 408 referências (259 no MEDLINE e 149 no EMBASE). Destas, 12 estavam duplicadas. Trezentas e noventa e seis referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Vinte citações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 10 foram excluídos nessa etapa. Os motivos da exclusão foram: três estudos foram excluídos por serem revisões narrativas; dois estudos foram excluídos por serem consensos de especialistas, dois estudos não incluíram população adolescente, um estudo compara a avaliação diagnóstica de SOP por especialidade; um estudo apenas descreve participantes com SOP e um estudo foi excluído por não considerar população exclusiva com SOP.

Ao final, 10 estudos foram considerados elegíveis para a questão de pesquisa (21, 96-104), sendo cinco recuperados por busca manual (96-98, 102, 104).

## **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 3 apresenta os desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos avaliados nos estudos. A Tabela 4 apresenta os desfechos relacionados aos parâmetros morfológicos avaliados nos estudos. A Tabela 5 apresenta os desfechos relacionados aos parâmetros clínicos avaliados nos estudos e as conclusões dos estudos.



**TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SOP EM POPULAÇÃO ADOLESCENTE.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo e população do estudo	Grupo Exposição	Grupo Controle	Critério Diagnóstico SOP	Risco de viés
<b>Vries e Phillipa, 2015 (96)</b>	Estudo observacional, (não fica claro se a análise foi longitudinal)	Investigar o valor de diferentes parâmetros bioquímicos no diagnóstico de SOP em adolescentes e também avaliar a prevalência de hiperplasia adrenal congênita não clássica entre meninas adolescentes encaminhadas com sintomas clínicos sugestivos de SOP	Adolescentes com diagnóstico de SOP pelo critério de Rotterdam (n=87)	1) Hiperplasia adrenal congênita não clássica (n=9) 2) Hiperandrogenismo ou irregularidades menstruais isoladas (Não-SOP) (n=18)	Rotterdam	Alto. Por ser resumo de congresso, algumas variáveis relevantes não foram relatadas e nem os dados quantitativos das análises quantitativas
<b>Kenigsberg et al. 2015 (97)</b>	Estudo transversal	Comparar a utilidade da RNM versus US (transabdominal ou transvaginal) para o diagnóstico de SOP	RNM, n= 33 participantes, 66 ovários avaliados	US, n=39 participantes, 66 ovários avaliados	Critérios NIH	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas
<b>Youngster et al. 2014 (98)</b>	Estudo observacional caso-controle	Determinar a utilidade do USTA no diagnóstico de SOP durante adolescência	Adolescentes com SOP, n=54	População com apendicite, n=98	Critérios NIH	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas
<b>Villa et al. 2013 (99)</b>	Estudo observacional transversal	Avaliar o papel diagnóstico do VO de ambos os ovários conforme avaliado por USTA, as relações com os parâmetros hormonais e metabólicos e o limiar de VO para definir o risco de SOP durante a adolescência	Adolescentes com diagnóstico de SOP, n=134	Garotas normo-ovulatórias, n=48	Critérios NIH	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas
<b>Villaroel et al. 2013 (21) (Resumo de congresso)</b>	Estudo observacional transversal	Estudar prevalência de hiperandrogenismo bioquímico, morfologia policística de ovário e diferentes fenótipos de SOP em adolescentes hirsuto / oligomenorreicas e determinar os níveis de corte de achados hormonais e ultrassonográficos que diferenciam SOP de meninas saudáveis	Adolescentes com diagnóstico de SOP, n=30	Garotas sem hirsutismo com ciclo menstrual regular, n=65	Critérios NIH	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas
<b>Hart et al. 2010 (100)</b>	Estudo observacional transversal	Determinar a relação entre hormônio anti-mulleriano na fase folicular precoce e SOP em população de adolescentes	Adolescentes com diagnóstico de SOP pelo critério de Rotterdam (n=16) e com diagnóstico de SOP pelo critério NIH (n=36)	Controles saudáveis, n=NR	Rotterdam e NIH	Moderado. Não há descrição do tamanho de amostra do grupo controle, nem todas as participantes foram submetidas à avaliação por US



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo e população do estudo	Grupo Exposição	Grupo Controle	Critério Diagnóstico SOP	Risco de viés
<b>Shah et al. 2010 (101)</b>	Estudo transversal retrospectivo	Avaliar as características ultrassonográficas do útero e do ovário, incluindo a espessura do endométrio em mulheres adolescentes com SOP	Adolescentes com SOP, n=51	NA	Rotterdam	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas. Natureza retrospectiva
<b>Chen et al. 2008 (102)</b>	Estudo observacional prospectivo	Investigar o volume de ovários em adolescentes chineses com SOP e estudar limiares diagnósticos para SOP em adolescentes chineses	Adolescentes com suspeita de SOP, n=69	Adolescente com ciclo menstrual normal e ausência de características suspeitas de SOP, n=26	Critérios NIH	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas
<b>Yo et al. 2005 (103)</b>	Estudo transversal prospectivo	Determinar a utilidade da RNM em comparação com o USTA em adolescentes obesas com SOP	Adolescentes com SOP que tiveram seus parâmetros morfológicos avaliados por RNM, n=11	Adolescentes com SOP que tiveram seus parâmetros morfológicos avaliados por USTA, n=11	Evidência clínica e / ou bioquímica de hiperandrogenismo e sangramento menstrual irregular	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas
<b>Silfen et al. 2003 (104)</b>	Estudo observacional prospectivo	Caracterizam alterações precoces endócrinas e metabólicas em adolescentes com SOP e para determinar se as diferenças entre mulheres não obesas e obesas com SOP são presentes no início do curso	Não obesas com SOP, n=11 Obesas com SOP, n=22	Controles saudáveis, n=15	Presença de hiperandrogenismo [testosterona livre>6,3pg/ml, testosterona>55ng/dl, 4-androstenediona> 245ng/dl e/ou DHEAS>248ug/dl] e oligomenorréia ou amenorréia	Alto. Não foram realizadas análises ajustadas

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; RNM: Ressonância Nuclear Magnética; US: ultrassonografia; NIH: National Institutes of Health; USTA: ultrassonografia transabdominal; VO: volume ovariano; NR: não reportado; NA: não se aplica; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona.



**TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES NOS ESTUDOS QUE AVALIARAM OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SOP EM POPULAÇÃO ADOLESCENTE.**

Autor, ano	Idade em anos Grupo intervenção	Idade em anos Grupo controle	IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) Grupo intervenção	IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) Grupo controle
Vries e Phillipa, 2015 (96)	NR (13–18)	NR (13–18)	NR	NR
Kenigsberg et al. 2015 (97)	16,68 (1,56)	16,68 (1,56)	1,84 (0,92)	1,84 (0,92)
Youngster et al. 2014 (98)	15,2 (1,8)	14,7 (1,7)	NR	NR
Villa et al. 2013 (99)	15,7(1,4)	15,3 (1,7)	25,7 (5,4)	23,9 (4,9)
Villaroel et al. 2013 (21) (Resumo de congresso)	NR	NR	NR	NR
Hart et al. 2010 (100)	Critério Rotterdam: 15,2 (0,45) Critério NIH: 15,4 (0,55)	Critério Rotterdam: 15,4 (0,56) Critério NIH: 15,2 (0,47)	Critério Rotterdam: 24,43 (5,12) Critério NIH: 25,83 (5,64)	Critério Rotterdam: 22,07 (2,94) Critério NIH: 22,15 (3,09)
Shah et al. 2010 (101)	15 (10,1-18,2)	NA	NR	NA
Chen et al. 2008 (102)	17,01 (1,88)	17.85 (0.88)	21.77 (4.60)	20.12 (2.17)
Yo et al. 2005 (103)	15,7 (0,5)	14,4 (0,6)	35,4 (2,0)	25,8 (1,6)
Silfen et al. 2003 (104)	Não obesas: 16,1 (1,9) Obesas: 15,5 (1,4)	14,4 (1,5)	Não obesas: 22,5 (1,5) Obesas: 35,9 (6,2)	35,8 (7,1)

Dados apresentados em média (desvio-padrão), ou mediana (mínimo e máximo); IMC: Índice de massa corporal.



**TABELA 3 – RESULTADOS DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS AVALIADOS NOS ESTUDOS.**

Autor, ano	Parâmetros bioquímicos Grupo Intervenção	Parâmetros bioquímicos Grupo controle	Valor de p para a comparação	Valores de corte e acurácia de parâmetros bioquímicos
Vries e Phillipa, 2015 (96)	NR	NR	Androstenediona: p<0,01 LH basal: p<0,02 LH/FSH basal: p<0,002 Razão LH/FSH de pico: p>0,05 Testes de estimulação GnRH e ACTH: p>0,05 Andrógenos basais: p>0,05 Prolactina: p>0,05	NR
Kenigsberg et al. 2015 (97)	NR	NR	NA	NR
Youngster et al. 2014 (98)	NR	NR	NA	NR
Villa et al. 2013 (99)	NR	NR	NA	NR
Villaroel et al. 2013 (21) (Resumo de congresso)	NR	NR	NA	<b>Valor de corte para inibina b:</b> 110,6 pmol/l; ASC: 0,943 <b>Valor de corte para n° de folículos:</b> >12,5; ASC: 0,895 <b>Valor de corte para índice de andrógenos livres:</b> 6,1%; ASC: 0,86 <b>Valor de corte para testosterona:</b> ≥0,69 ng/ml; ASC= 0,806 <b>Dosagem de AMH: NR</b>
Hart et al. 2010 (100)	<b>Critério Rotterdam:</b> AMH: 31 pmol/L (IIQ 21–50) <b>Critério NIH:</b> AMH: 30 pmol/L (IIQ 19–51)	<b>Critério Rotterdam:</b> AMH: 23 pmol/L (IIQ 17–34), <b>Critério NIH:</b> AMH: 24 pmol/L (IIQ17–35)	p =0,002 p=0,048	<b>[ ] de AMH para predizer diagnóstico de SOP</b> <b>Critério Rotterdam:</b> ASC: 0,64 (IC95% 0,55–0,72), p=0,002, sensibilidade: 53,1%; especificidade: 69,8% <b>Critério NIH:</b> ASC: 0,61 (IC95% 0,49–0,72), p=0,048, sensibilidade: 52,8%; especificidade: 66,1%
Shah et al. 2010 (101)	NR	NA	NA	NR
Chen et al. 2008 (102)	NR	NR	NA	NR
Yo et al. 2005 (103)	NR	NR	NA	NR



Autor, ano	Parâmetros bioquímicos Grupo Intervenção	Parâmetros bioquímicos Grupo controle	Valor de p para a comparação	Valores de corte e acurácia de parâmetros bioquímicos
<b>Silfen et al. 2003 (104)</b>	<p><b>Não obesas:</b>            LH (m IU/ml): 14,9 (5,9)            FSH (m IU/ml): 6,2 (1,5)            Testosterona (ng/dL): 58,4 (20,4)            Glicemia (mg/dL): 85,9 (9,6)            HbA1c (%): 5,0 (0,3)            QUICKI: 0,34 (0,02)</p> <p><b>Obesas:</b>            LH (m IU/ml): 9,5 (5,2)            FSH (m IU/ml): 5,5 (1,6)            Testosterona (ng/dL): 49,8 (18,7)            Glicemia (mg/dL): 88,4 (6,5)            HbAc1 (%): 5,1 (0,3)            QUICKI: 0,30 (0,03)</p>	<p><b>Obesas controle:</b>            LH (m IU/ml): 3,5 (2,3)            FSH (m IU/ml): 4,8 (2,8)            Testosterona (ng/dL): 18,4 (7,5)            Glicemia (mg/dL): 88,8 (7,1)            HbAc1 (%): 5,2 (0,3)            QUICKI: 0,31 (0,02)</p>	<p>LH: p&lt; 0,001 para obesas com SOP vs. obeso controle            FSH: p&gt;0,05            Testosterona: p&lt; 0,001 para obesas com SOP vs. obesas controle            Glicemia: p&gt;0,05            HbAc1: p&gt;0,05            QUICKI: p&gt;0,05</p>	NR

NR: Não reportado; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculo-estimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; NA: Não se aplica; ASC: área sob a curva ROC; [ ]: concentração; AMH: hormônio anti-mulleriano; IC95%: Intervalo de confiança de 95%, IIQ: Intervalo interquartil; HbA1c: hemoglobina glicosilada. Quando não especificado, dados apresentados em média (desvio-padrão).





**TABELA 4 – RESULTADOS DOS PARÂMETROS MORFOLÓGICOS AVALIADOS NOS ESTUDOS.**

Autor, ano	Parâmetros Morfológicos Grupo intervenção	Parâmetros Morfológicos Grupo controle	Valor de p para a comparação	Valores de corte e acurácia de parâmetros morfológicos
Vries e Phillipa, 2015 (96)	Morfologia de SOP por US: NR	Morfologia de SOP por US: NR	p<0,001	NR
Kenigsberg et al. 2015 (97)	VO: 14,0 cm <sup>3</sup> (9,1); Mediana: 11,9 (7,7) cm <sup>3</sup> CF: 12,0 (5,0) % de ovários volume >10 cm <sup>3</sup> (Rotterdam): 65% % de ovários volume >14 cm <sup>3</sup> (Rotterdam): 32% % de participantes com pelo menos 1 critério Rotterdam para SOP (VO>10cm <sup>3</sup> e CF>12): 91% % de participantes com pelo menos 1 critério de Lujan para SOP (VO>10cm <sup>3</sup> e CF>9): 94% % de participantes com pelo menos 1 critério para SOP baseado no presente estudo (VO>14cm <sup>3</sup> e CF>17): 64%	VO: 11,0 cm <sup>3</sup> (8,6); Mediana: 8,8 (7,8) cm <sup>3</sup> CF: não foi possível realizar devido às imagens de baixa qualidade % de ovários volume >10 cm <sup>3</sup> (Rotterdam): 42% % de ovários volume >14 cm <sup>3</sup> (Rotterdam): 24% % de participantes com pelo menos 1 critério Rotterdam para SOP (VO>10cm <sup>3</sup> e CF>12): 52% % de participantes com pelo menos 1 critério de Lujan para SOP (VO>10cm <sup>3</sup> e CF >9): 52% % de participantes com pelo menos 1 critério para SOP baseado no presente estudo (VO>14cm <sup>3</sup> e CF>17): 39%	p=0,05 p=0,05 NA p<0,001 p>0,05 p=0,004 p<0,001 p=0,04	NR
Youngster et al. 2014 (98)	Preencheram critério de Rotterdam modificado (USTA: VO>10 ml e/ou CF por seção>10): 35/54 (65) Preencheram critério de VO apenas: 5/35 (14) Preencheram CF apenas: 14/35 (40) VO: 8,2 (3,9) Espessura endometrial < 5mm: 28/53 (53) Espessura endometrial 5-10mm: 17/53 (32) Espessura endometrial > 10mm: 8/53 (15)	Preencheram critério de Rotterdam modificado (USTA: VO>10 ml e/ou CF por seção>10): 11/98 (11) Preencheram critério de VO apenas: 2/11 (18) Preencheram CF apenas: 4/11 (36) VO: 5,96 (2,4) Espessura endometrial < 5mm: 29/94 (31) Espessura endometrial 5-10mm: 56/94 (60) Espessura endometrial > 10mm: 9/94 (10)	p<0,0001 NR NR p<0,0001 NR NR NR	NR
Villa et al. 2013 (99)	VO: 9,6 (4,4) cm <sup>3</sup>	VO: 4,6 (1,9) cm <sup>3</sup>	NR	Valor de corte para VO: 5,596 cm <sup>3</sup> , sensibilidade: 89%; especificidade 80%; acurácia: 0,879 (IC5% 0,814-0,944)
Villaroel et al. 2013 (21) (Resumo de congresso)	Preencheram critérios de morfologia por US: 96,7%	Preencheram critérios de morfologia por US: 35,5%	P<0,0001	NR
Hart et al. 2010 (100)	NR	NR	NA	NR



<b>Shah et al. 2010 (101)</b>	<p>           Espessura do endométrio alargado: 16/51 (31,4)            Espessura do endométrio: 9,75 (4,3)            Comprimento uterino mais baixo: 22/51 (43,1)            Comprimento uterino normal: 21/51 (41,2)            Comprimento uterino maior: 8/51 (15,7)            Volume uterino normal: 31/51 (60,7)            Volume uterino aumentado: 20/51 (39,3)            VO aumentado: 22/51 (43)            VO bilateral: 16,1 (10,4-42)            VO unilateral: 13,1 (10-26,3)            Proporção com CF&lt;5: 5/43 (12)            Proporção com CF entre 5 e 10: 2/43 (5)            Proporção com CF&gt;10: 36/43 (84)         </p>	NA	NA	NR
<b>Chen et al. 2008 (102)</b>	<p>           VO: 9,25 (IC 95%: 4,17-15,12) cm<sup>3</sup>            VO máximo: 11,00 (IC 95%: 4,88-18,99)         </p>	<p>           VO: 4,44 (IC 95%: 3,25 -7,26)            VO máximo: 5,50 (IC 95%: 3,62-8,43)         </p>	<p>           p&lt;0,01            p&lt;0,01         </p>	<p>           VO médio (cm<sup>3</sup>) = limiar de positividade: 6,74 cm<sup>3</sup>,            Sensibilidade: 75,4%,            especificidade: 92,3%, ASC: 0,863 (IC95% 0,79-0,94);            VO máximo: limiar de positividade: 7,82 cm<sup>3</sup>; sensibilidade: 73,9%,            especificidade: 88,5%; ASC: 0,832 (IC 95%: 0,75-0,92)         </p>
<b>Yo et al. 2005 (103)</b>	<p>           VO: 9,7 (0,9) cm<sup>3</sup>            CF por ovário= 21,9 (1,3)         </p>	<p>           VO: 11,6 (1,1) cm<sup>3</sup>            CF por ovário= 5,5 (1,7)         </p>	<p>           p=0,637            P&lt;0,001         </p>	NR
<b>Silfen et al. 2003 (104)</b>	<p> <b>Não obesas:</b> VO: 9,3 (3,1)  <b>Obesas:</b> VO: 8,2 (4,4)         </p>	<p> <b>Obesas controle:</b> VO: 5,9 (3,9)         </p>	NR	NR

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; USTA: ultrassonografia transabdominal; US: ultrassonografia; VO: volume ovariano; CF: Contagem de folículos; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; NR: Não reportado; NA: Não se aplica. Quando não especificado, dados apresentados em média (desvio-padrão) ou n/N (%).



**TABELA 5 – RESULTADOS DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E CONCLUSÕES DOS ESTUDOS.**

Autor, ano	Parâmetros Clínicos Grupo intervenção	Parâmetros Clínicos Grupo controle	Valor de p para a comparação	Valores de corte e acurácia	Conclusões dos estudos
Vries e Phillipa, 2015 (96)	Hirsutismo: NR Irregularidades menstruais: NR acne: NR	Hirsutismo: NR Irregularidades menstruais: NR acne: NR	P <0,002 p <0,001 P <0,001	NR	Não há informações quantitativas sobre os parâmetros avaliados, apenas valores de p. Usando a regressão logística gradual, o único fator preditivo para SOP foi a relação basal LH / FSH, com sensibilidade e especificidade insuficientes. O teste de estimulação com GnRH não foi contributivo. Dada a prevalência significativa de hiperplasia adrenal congênita não clássica entre adolescentes que se apresentam como SOP, um teste de ACTH deve ser incluído no diagnóstico, pelo menos em populações com maior prevalência, uma vez que nenhum parâmetro é diagnóstico para SOP, os critérios clínicos permanecem primordiais
Kenigsberg et al. 2015 (97)	NR	NR	NA	NR	Como os autores também avaliaram a morfologia dos ovários de participantes sem SOP, eles determinaram que o ponto de corte para o VO policístico seria de >14 cm <sup>3</sup> (com base em uma média para controles de 7,4 ± 3,4 cm <sup>3</sup> ). Para a CF, este ponto de corte foi estabelecido como > 17 (com base em uma média para controles de 7,7 ±4,4)
Youngster et al. 2014 (98)	NR	NR	NA	NR	A prevalência de morfologia ovariana atendendo aos critérios ultrassonográficos modificados de Rotterdam por USTA em meninas com SOP foi marcadamente maior do que nos adolescentes controles. USTA pode fornecer informações úteis na avaliação da SOP durante a adolescência, mesmo em adolescentes obesos
Villa et al. 2013 (99)	NR	NR	NA	NR	Com base nos achados de volume ovariano, os autores calcularam a ASC do volume ovariano e estabeleceram um valor de corte para volume ovariano de 5,596 cm <sup>3</sup> para diagnóstico de SOP em adolescentes, com sensibilidade de 89% e especificidade de 80% e acurácia de 0,879 (IC95% 0,814-0,944). Eles também demonstraram que adolescentes com SOP e volume ovariano maior que 5,6 cm <sup>3</sup> tem chance para SOP de OR 16,32 (IC95% 6,3-41,3), p<0,0001
Villaroel et al. 2013 (21) (Resumo de congresso)	Preencheram critérios para hiperandrogenismo: 80%	Preencheram critérios para hiperandrogenismo: 24,6%	P<0,0001	Valor de corte para VO: 9,7 ml (ASC: 0,851)	Os critérios NIH modificados, com duração do ciclo ≥ 45 dias, estão altamente associados com hiperandrogenismo bioquímico e achados morfológicos de SOP na adolescência. Os pontos de corte hormonais, mas não para achados ultrassonográficos, são diferentes dos relatados em adultos. A dosagem de AMH tem de valor limitado para o diagnóstico de SOP em adolescentes
Hart et al. 2010 (100)	NR	NR	NA	NR	O estudo não demonstrou, em uma população adolescente geral, que a concentração de AMH sérica é um preditor confiável da morfologia da SOP ou da presença de SOP



Autor, ano	Parâmetros Clínicos Grupo intervenção	Parâmetros Clínicos Grupo controle	Valor de p para a comparação	Valores de corte e acurácia	Conclusões dos estudos
Shah et al. 2010 (101)	NR	NA	NA	NR	Os ovários contendo folículos periféricos e múltiplos, mesmo sem volume de ovário ampliado, podem ser sugestivos de SOP, quando combinados com critérios clínicos consistentes com SOP. Pode haver aumento unilateral e bilateral dos ovários. Enquanto o comprimento uterino pode ser menor em adolescentes com SOP, a espessura do endométrio pode estar aumentada em algumas meninas com SOP devido a ação de estrogênio sem oposição. É aconselhável induzir sangramento de abstinência com progestágenos em meninas com amenorréia e SOP para prevenir o risco de hiperplasia endometrial e, possivelmente, carcinoma endometrial
Chen et al. 2008 (102)	NR	NR	NA	NR	O estudo confirmou que o aumento do volume de ovário foi um dos critérios diagnósticos confiáveis para SOP em adolescentes chineses. O melhor comprometimento entre sensibilidade e especificidade foi obtido com um limite estabelecido em 6,74 cm <sup>3</sup> para o VO médio e em 7,82 cm <sup>3</sup> para o VO máximo de ovário. Não houve diferença significativa entre o volume médio de ovário e o volume máximo de ovário na potência diagnóstica
Yo et al. 2005 (103)	NR	NR	NA	NR	Em adolescentes obesas com SOP a imagem de ovário por RNM foi associada com clareza uniforme em todos os indivíduos, em comparação com os resultados obtidos por USTA, que foram limitados por uma resolução fraca em muitos indivíduos, sugerindo ser uma técnica excelente de investigação para meninas com SOP e aumento da obesidade central
Silfen et al. 2003 (104)	NR	NR	NA	NR	A heterogeneidade clínica da SOP se reflete em uma heterogeneidade bioquímica e hormonal, que pode ser apreciada no início da evolução do transtorno e pode surgir de mecanismos patogênicos distintos

NR: não reportado; SOP: Síndrome dos ovários policísticos; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo-estimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; NA: não se aplica; VO: volume ovariano; CF: contagem de folículos; USTA: ultrassonografia transabdominal; ASC: área sob a curva; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances (odds ratio); AMH: hormônio anti-mulleriano; RNM: ressonância nuclear magnética.



**Questão de Pesquisa 2:** Dosagem de hormônio anti-Mulleriano é melhor que ultrassonografia para o diagnóstico de SOP?

**1) Estratégia de busca:**

**MEDLINE via PUBMED:**

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ((("Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasound OR Echotomography OR Medical Sonography OR Ultrasound Imaging OR Echography)) AND ("Anti-Mullerian Hormone"[Mesh] OR Antimullerian Hormone OR Mullerian Inhibiting Substance OR Mullerian Inhibiting Factor))

Total: 76 referências

Data de acesso: 08/09/2016

**EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('echography'/exp OR 'echography') AND ('muellerian inhibiting factor'/exp OR 'muellerian inhibiting factor') AND [embase]/lim

Total: 103 referências

Data de acesso: 09/06/2016

**2) Seleção das evidências**

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 179 referências (76 no MEDLINE e 103 no Embase). Destas, 28 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e cinquenta e uma referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 27 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dezenove estudos foram excluídos, sendo 6 por serem revisões narrativas, 5 correlacionaram as concentrações de hormônio anti-Mulleriano com outros parâmetros que não os mensurados pelo ultrassom (US), um estudo comparou apenas as concentrações de HAM e número de folículos, sem analisar ou quantificar a correlação, outro estudo correlacionou as concentrações de HAM com os achados de Ressonância Nuclear Magnética, dois estudos



estudaram a correlação em população sem diagnóstico de SOP, um estudo avaliou as concentrações de HAM em população saudável, dois estudos propuseram a dosagem de HAM para alterar/substituir parâmetros bioquímicos do diagnósticos de SOP e um estudo estava em Mandarín. Ao final, 8 estudos foram incluídos (105-112).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 6. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela 7. A Tabela 8 dados de desfechos.

**TABELA 6 – CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.**

Estudo	Desenho do estudo	População do estudo e tamanho de amostra	Objetivo	Critério diagnóstico de SOP	Método de quantificação do HAM	Controle	Risco de viés
<b>Mahran et al. 2016 (105)</b>	Estudo transversal	200 mulheres com SOP, de duas clínicas de fertilidade no Egito,	Estabelecer a relação entre os níveis de HAM sérico e outros parâmetros clínicos e bioquímicos	Rotterdam	HAM: quantificação em duplicata por ELISA	NA	Alto risco, não permite estimar a magnitude da correlação e não ter grupo comparador
<b>Christiansen et al. 2016 (106)</b>	Estudo observacional caso-controle	204 mulheres, sendo 56 com SOP e 148 controles,	Analisar a relação entre HAM e contagem de folículos antrais, em mulheres com SOP e controles saudáveis	Rotterdam	ELISA de dois-sítios (ACTIVE@MIS) - uma amostra	Mulheres com diagnóstico negativo para SOP	Baixo risco
<b>Köninger et al. 2014 (107)</b>	Estudo transversal de acurácia diagnóstica, caso-controle	128 mulheres (18-46 anos), das quais 80 tinham SOP e 48 serviram de controle,	Avaliar o potencial diagnóstico do HAM, por grau de severidade, tendo como referência os achados de ultrassom, andrógenos, LH, LH/FSH	Rotterdam	ELISA Gen II de 2-sítios (Beckman Coulter, Immunotech, Webster,	Mulheres com diagnóstico negativo para SOP	Baixo risco
<b>Eilertsen et al. 2012 (108)</b>	Estudo de acurácia diagnóstica do tipo caso-controle	262, sendo 56 SOP por critério de Rotterdam e 44 SOP por critério AES e 206 controles	Avaliar o desempenho diagnóstico da dosagem de hormônio HAM ao invés de parâmetros morfológicos no diagnóstico de SOP	Rotterdam (SOP-R) e AES (SOP-AES) (Androgen Excess-SOP Society)	ELISA de dois-sítios (ACTIVE@MIS)	Mulheres com diagnóstico negativo para SOP	Alto risco, por incluir casos e não casos com o conhecimento prévio do status da doença (two-gates design)
<b>Pawelczak et al. 2012 (109)</b>	Estudo observacional caso-controle	23 adolescentes com SOP e mais 12 controles pareados por idade e IMC	Determinar a correlação entre HAM e achados de ultrassom	Rotterdam	ELISA ultrasensível (Beckman-Coulter) - medidas em duplicata	Adolescentes com diagnóstico negativo de SOP	Alto risco, viés de seleção não controlado nas análises.



Estudo	Desenho do estudo	População do estudo e tamanho de amostra	Objetivo	Critério diagnóstico de SOP	Método de quantificação do HAM	Controle	Risco de viés
<b>Dewailly et al. 2011 (110)</b>	Estudo transversal, de acurácia diagnóstica caso-controle	240 mulheres, sendo 66 sem alterações morfológicas de ovário e sem SOP (controle 1A), 30 com alterações morfológicas de ovários, mas sem SOP (controle 1B), 73 supostamente com SOP, por preencher apenas 1 critério Rotterdam de HA ou AO (grupo 2) e 62 com SOP (grupo 3)	Reavaliar o limiar de HAM e número de folículos por ovário na morfologia ovariana por ultrassom	Rotterdam	ELISA ultrasensível (Beckman-Coulter) - medidas em duplicata	Grupo 1A: pacientes sem alterações morfológicas de ovário e sem SOP Grupo 1B: pacientes com alterações morfológicas de ovários, mas sem SOP	Alto risco, por incluir casos e não casos com o conhecimento prévio do status da doença (two-gates design)
<b>Chu et al. 2005 (111)</b>	Estudo observacional caso-controle	46 mulheres com sobrepeso e SOP e 25 controles pareadas por idade,	Avaliar como os níveis séricos de HAM e inibina B afetam o volume ovariano, fluxo sanguíneo e outras características bioquímicas	ADAMS et al, 1985	Duas quantificações:	Mulheres com diagnóstico negativo para SOP	Alto risco, viés de seleção não controlado nas análises
<b>Pigny et al. 2003 (112)</b>	Estudo observacional caso-controle	104 (59 com SOP e 45 saudáveis)	Avaliar correlação entre níveis de HAM com achados de US	2 de 3 critérios: hiperandrogenismo, distúrbio menstruais ou ovulatórios ou achados de US	ELISA (AMH-EIA, Beckman Coulter, Villepinte, France) - medidas em duplicata	Participantes saudáveis	Alto risco, viés de seleção não controlado nas análises.

SOP- Síndrome do Ovário Policístico; HAM – Hormônio anti-Mulleriano; HA: hiperandrogenismo; AO= anovulatório; US: ultrassom; NA: não se aplica.





**TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS.**

Estudo	Idade anos (média ± DP) e grupo SOP	Idade anos (média ± DP) grupo controle	IMC ± DP (Kg/m <sup>2</sup> ) grupo SOP	IMC ± DP (Kg/m <sup>2</sup> ) grupo controle	Contagem de folículo antral ± DP (total) grupo SOP	Contagem de folículo antral ± DP (total) grupo controle	Volume ovariano (ml) ± DP grupo SOP	Volume ovariano (ml) ± DP grupo controle	Hormônio Anti-Mulleriano (ng/mL) ou (pmol/l) ± DP grupo SOP	Hormônio Anti-Mulleriano (ng/mL) ou (pmol/l) ± DP grupo controle
<b>Mahran et al. 2016 (105)</b>	29,7 ± 0,4	NA	28,6 ± 0,4	NA	32,2 ± 1,3	NA	9,6 ± 0,3	NA	4,5 ± 0,2	NA
<b>Christiansen et al. 2016 (106)</b>	33,3 (5,5)	36,2 (4,8)	27,8 (5,7)	27,0 (5,2)	35,7 (15)	12,5 (5,0)	NR	NR	44,8 (27,5)	14,6 (11,8)
<b>Köninger et al. 2014 (107)</b>	Grau leve: 29,3 ± 5,8 Grau grave: 27,1 ± 5,8	34,0 ± 5,5	Grau leve: 26,7 ± 7,0 Grau grave: 29,1 ± 7,4	24,3 ± 4,4	Grau leve: 12,3 ± 3,9 Grau grave: 13,3 ± 3,5	6,8 ± 1,9	Grau leve: 14,5 ± 5,8 Grau grave: 15,6 ± 5,3	8,8 ± 4,3	Grau leve: 5,1 ± 3,9 Grau grave: 8,9 ± 7,3	2,1 ± 1,2
<b>Eilertsen et al. 2012 (108)</b>	SOP-R: 33,3 ± 5,5 SOP-AES: 33,5 ± 5,8	35,2 ± 5,0	SOP-R: 27,8 ± 5,7 SOP-AES: 28,5 ± 5,7	26,6 ± 5,0	SOP-R: 17,8 ± 7,4 SOP-AES: 17,9 ± 7,8	8,4 ± 4,5	SOP-R: 10,0 ± 3,7 SOP-AES: 10,2 ± 3,9	5,8 ± 2,7	SOP-R: 44,8 ± 27,5 SOP-AES: 42,7 ± 26,7	21,5 ± 19,3
<b>Pawelczak et al. 2012 (109)</b>	15,2 ± 1,84	14,08 ± 1,7	2,07 ± 0,48	2,04 ± 0,25	NR	NR	Ovário esquerdo: 9,75 ± 5,78 Ovário direito: 9,55 ± 4,07 Volume total: 9,65 ± 4,58	NR	6,78 ± 3,56	3,38 ± 1,48
<b>Dewailly et al. 2011 (110)</b>	Grupo 2: 28,7 (21,4–32,8)	Grupo 1A: 30,0 (21,9–34,6)	Grupo 2: 26,0 (18,0–38,7)	Grupo 1A: 24,0 (18,7–37,6)	Grupo 2: 21,0 (10,8–41,0)	Grupo 1A: 11,5 (6,2–21,8)	Grupo 2: 7,1 (3,6–14,9)	Grupo 1A: 5,0 (2,3–9,2)	Grupo 2: 52,3 (18,0–103,4)	Grupo 1A: 21,0 (10,0–35,0)



Estudo	Idade anos (média ± DP) e grupo SOP	Idade anos (média ± DP) grupo controle	IMC ± DP (Kg/m <sup>2</sup> ) grupo SOP	IMC ± DP (Kg/m <sup>2</sup> ) grupo controle	Contagem de folículo antral ± DP (total) grupo SOP	Contagem de folículo antral ± DP (total) grupo controle	Volume ovariano (ml) ± DP grupo SOP	Volume ovariano (ml) ± DP grupo controle	Hormônio Anti-Mulleriano (ng/mL) ou (pmol/l) ± DP grupo SOP	Hormônio Anti-Mulleriano (ng/mL) ou (pmol/l) ± DP grupo controle
	Grupo 3: 27,6 (20,1– 34,0)	Grupo 1B: 28,3 (19,9– 33,8)	Grupo 3: 28,0 (18,7– 41,7)	Grupo 1B: 24,0 (18,0– 39,0)	Grupo 3: 30,5 (15,0– 58,7)	Grupo 1B: 19,0 (11,3– 28,6)	Grupo 3: 10,1 (4,6–17,0)	Grupo 1B: 6,7 (3,9– 12,4)	Grupo 3: 81,2 (25,4– 256,2)	Grupo 1B: 47,2 (36,6– 65,8)
<b>Chu et al. 2005 (111)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12,0 ± 0,9	4,7 ± 0,2	6,79 ± 0,89	4,62 ± 0,53
<b>Pigny et al. 2003 (112)</b>	27.4 (21.3–33.1)	28.3 (24–33)	26.7 (18.7–37.7)	23.1 (19.2–31.2)	2-9 mm: 16.6 (10.8–28.5) 2-5 mm: 12.8 (4.0–25.7) 6-9 mm: 3.7 (0–8.8)	2-9 mm: 7.3 (4.5–11.3) 2-5 mm: 4.8 (2.5–7) 6-9 mm: 2.6 (0–5.5)	12.6 (8.9–17.0)	8.1 (5.6–9.5)	47.1 (24.4–85.0)	20.8 (3.6–37.2)

SOP: Síndrome do Ovário Policístico; HAM: hormônio anti-Mulleriano; DP: desvio-padrão, IMC: Índice de massa corporal; mm: milímetros; NR: não reportado; NA: não se aplica.



**TABELA 8 – DESFECHOS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA, CORRELAÇÃO E REGRESSÕES.**

Estudo	Limiar de positividade para dosagem de HAM (ng/mL) ou (pmol/l)	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	AUC <sub>HAM</sub> (IC 95%)	Coefficiente de correlação entre HAM e CFA - grupo SOP	Coefficiente de correlação entre HAM e CFA - grupo controle	Coefficiente de correlação entre HAM e volume ovariano grupo SOP	Coefficiente de correlação entre HAM e volume ovariano grupo controle	Coefficiente $\beta$ de regressão linear [IC 95%], valor p em relação à CFA - Grupo SOP	Coefficiente $\beta$ de regressão linear/múltipla [IC 95%], valor p em relação à CFA - Grupo controle	Coefficiente $\beta$ de regressão linear [IC 95%], valor p em relação ao volume ovariano - Grupo SOP	Coefficiente $\beta$ de regressão linear/múltipla [IC 95%], valor p em relação ao volume ovariano - Grupo controle
Mahran et al. 2016 (105)	NR	NR	NR	NR	rp: 0,963 (<0,01)	NA	rp: 0,498 (<0,01)	NA	NA	NA		
Christian sen et al. 2016 (106)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Univariada: 1,42 [1,09;1,74], <0,01 Multivariada: 1,37 [1,03; 1,72], <0,01	Univariada: 0,99 [0,64; 1,35] < 0,01 Multivariada: 0,87 [0,52; 1,22], <0,01		
Köninger et al. 2014 (107)	Ambos os grupos: 3,5	Grupo leve: 71,4 (NR) Grupo Grave: 84,7 (NR)	Grupo leve: 89,6 (NR) Grupo grave: 89,6% (NR)	Grupo leve: 0,80 (0,65–0,91) Grupo grave: 0,88 (0,80–0,95)	NR	NR	NR	NR	Grupo leve, multivariada : 8,5 (IC 95%: 2,4;14,9); p=0,01 Grupo grave, multivariada : 9,5 (IC 95%:4,8;14,4 ); p<0,0001	Multivariada: 7,2 (IC 95%: 1,3; 13,4); p= 0,02	Grupo leve, multivariada : -0,6 (IC 95%: - 5,7;4,8); p=0,82 Grupo grave, multivariada : 1,8 (IC 95%: 1,4;5,1); p=0,26	Multivariada: 1,9 (IC 95%: - 0,7;4,6); p=0,15



Estudo	Limiar de positividade para dosagem de HAM (ng/mL) ou (pmol/l)	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	AUC <sub>HAM</sub> (IC 95%)	Coefficiente de correlação entre HAM e CFA - grupo SOP	Coefficiente de correlação entre HAM e CFA - grupo controle	Coefficiente de correlação entre HAM e volume ovariano grupo SOP	Coefficiente de correlação entre HAM e volume ovariano grupo controle	Coefficiente $\beta$ de regressão linear [IC 95%], valor p em relação à CFA - Grupo SOP	Coefficiente $\beta$ de regressão linear/múltipla [IC 95%], valor p em relação à CFA - Grupo controle	Coefficiente $\beta$ de regressão linear [IC 95%], valor p em relação ao volume ovariano - Grupo SOP	Coefficiente $\beta$ de regressão linear/múltipla [IC 95%], valor p em relação ao volume ovariano - Grupo controle								
Eilertsen et al. 2012 (108)	10	SOP-R: 10: 98,2 (NR) 20: 94,6 (NR) 25: 85,7 (NR) 30: 75,0 (NR)	SOP-R: 10: 94,8 (NR) 20: 97,1 (NR) 25: 98,1 (NR) 30: 98,5 (NR)	SOP-R: 0,992 (0,986-0,999)	rp: 0,788	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR								
	20	40: 69,6 (NR)	40: 99,5 (NR)	SOP-AES: 10: 97,7 (NR) 20: 95,5 (NR) 25: 86,4 (NR) 30: 75,0 (NR) 40: 72,7 (NR)									SOP-AES: 10: 95,0 (NR) 20: 97,2 (NR) 25: 98,2 (NR) 30: 98,6 (NR) 40: 99,5 (NR)	SOP-AES: 0,994 (0,987-1,00)						
	25																			
	30																			
	40																			
Pawelczak et al. 2012 (109)	NR	NR	NR	NR	Ovário esquerdo: NR - p=0,99 Ovário direito: NR p=0,88	NR	Ovário esquerdo: rp = 0,65; p=0,0007 Ovário direito: rp=0,55; p=0,0065 Total = rp = 0,66; p=0,0007	NR	NR	NR	NR	NR								
Dewailly et al. 2011 (110)	30	pmol/L 92% (NR)	82% (NR)	0,973 (0,947-0,998)	rs= 0,771; p<0,0001	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR								
	35	pmol/L 92% (NR)	97% (NR)	pacientes																



Estudo	Limiar de positividade para dosagem de HAM (ng/mL) ou (pmol/l)	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	AUC <sub>HAM</sub> (IC 95%)	Coefficiente de correlação entre HAM e CFA - grupo SOP	Coefficiente de correlação entre HAM e CFA - grupo controle	Coefficiente de correlação entre HAM e volume ovariano grupo SOP	Coefficiente de correlação entre HAM e volume ovariano grupo controle	Coefficiente $\beta$ de regressão linear [IC 95%], valor p em relação à CFA - Grupo SOP	Coefficiente $\beta$ de regressão linear/múltipla [IC 95%], valor p em relação à CFA - Grupo controle	Coefficiente $\beta$ de regressão linear [IC 95%], valor p em relação ao volume ovariano - Grupo SOP	Coefficiente $\beta$ de regressão linear/múltipla [IC 95%], valor p em relação ao volume ovariano - Grupo controle
	40 pmol/L	85% (NR)	100% (NR)	< 30 anos: 0,979								
	pacientes < 30 anos: 37 pmol/L	< 95% (NR)	100% (NR)									
<b>Chu et al. 2005 (111)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	r=0,331; p<0,05	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Pigny et al. 2003 (112)</b>	NR	NR	NR	NR	2-5 mm: rs=0,670; p=0,0001 6-9 mm: rs=0,042; p=0,73	2-5 mm: rs=0,370; p=0,022 6-9 mm: rs=0,137; p=0,37	NR	NR	NR	NR	NR	NR

SOP: Síndrome do Ovário Policístico; HAM: hormônio anti-Mulleriano; CFA: contagem de folículos antrais; NR: não reportado; IC: intervalo de confiança; mm: milímetro; rs: coeficiente de correlação de Pearson; rs: coeficiente de correlação de Sperman; NR: não reportado; NA: não se aplica.

**RECOMENDAÇÃO:** Os estudos avaliados utilizaram técnicas distintas para sua quantificação e não estabelecem de forma conclusiva os pontos de corte para positividade. Assim, ainda não é possível recomendar sua dosagem como critério diagnóstico de SOP em substituição ao diagnóstico por US. **(GRADE: recomendação condicional a favor; qualidade da evidência: baixa).**



**Questão de Pesquisa 3:** Qual a estimativa de risco de câncer de mama em mulheres com PCOS?

**1) Estratégia de busca**

**MEDLINE via Pubmed:**

("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome) AND ("Breast Cancer" [Mesh] OR breast cancer) AND ("Risk Factors"[Mesh] OR risk factor OR prognostic factor)

Total: 65 referências

Data do acesso: 08/09/2016

**EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('breast cancer'/exp OR 'breast cancer') AND ('risk factor'/exp OR 'risk factor') AND [embase]/lim

Total: 69 referências

Data do acesso: 09/09/2016

**2) Seleção das evidências**

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 134 referências (65 no MEDLINE e 69 no Embase). Destas, 14 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e vinte referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 22 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Nessa etapa, 18 estudos foram excluídos, sendo 6 por serem revisão narrativa/carta ao editor/comentários, 2 por avaliarem outras disfunções ovarianas que não SOP, 2 estudos por estarem em idioma não inglês (um em francês e outro em persa), um estudo (2 citações) por avaliar mortalidade por causa de câncer de mama e não sua prevalência. Por fim, 6 citações correspondentes a 5 estudos foram excluídas por já terem sido consideradas nas revisões sistemáticas e meta-análises selecionadas.

Ao final, 4 estudos foram considerados elegíveis (71, 113-115).



### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A descrição sumária dos estudos e características dos pacientes encontra-se na Tabela 9. Os resultados de prevalência de câncer de mama em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico encontram-se na Tabela 10.



TABELA 9 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E PACIENTES.

Autor e ano de publicação	Desenho do estudo	População e objetivo	Tamanho da amostra	Idade em anos no grupo intervenção (média e desvio-padrão ou mediana e intervalo mínimo-máximo)	Idade em anos no grupo controle (média e desvio-padrão ou mediana e intervalo mínimo-máximo)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) intervenção	IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) intervenção	Risco de viés
<b>Barry et al. 2014 (71)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais.	Sumarizar as evidências de estudos comparativos que tenham avaliado o risco de câncer de endométrio, de mama e de ovário em mulheres com SOP.	3 estudos, sendo um estudo de coorte e dois de caso-controle, totalizando 529 participantes com SOP e 39795 controles.	Anderson et al. 1997: NR (55-69) Talamini et al. 1997: NR (20-74) Ghasemi et al. 2010: NR (30-51)		NR	NR	Baixo risco  A revisão sistemática apresenta baixo risco de viés. Entretanto, os 3 estudos incluídos apresentam risco grave de viés por não definirem adequadamente a condição de interesse, não ser representativo da população com a condição e os grupos não serem comparáveis.
<b>Chittenden et al. 2009 (113)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais.	Sumarizar as evidências de estudos comparativos que tenham avaliado o risco de câncer de endométrio, de mama e de ovário em mulheres com SOP.	3 estudos, sendo todos estudos de caso-controle, totalizando 133 participantes com SOP e 23709 controles.	Baron et al. 2001: NR (50-75) Talamini et al. 1997: NR (23-74) Gammon and Thompson 1991: NR (20-74)	Baron et al. 2001: < 75 Talamini et al. 1997: NR (20-74) Gammon and Thompson 1991: NR	NR	NR	Alto risco de viés  Não apresenta estratégia de busca e não avaliou risco de viés dos estudos incluídos.





<b>Kim et al. 2016 (114)</b>	Estudo observacional, de base populacional, caso-controle.	Avaliar a associação entre SOP e desenvolvimento de câncer de mama.	1508 casos de câncer de mama, sendo 67 com SOP; e 1556 não-casos.	53,8 ± 12,2	58,0 ± 12,8	27,4 ± 6,2	26,5 ± 5,7	Moderado risco de viés Principalmente porque as condições de interesse não foram adequadamente definidas.
<b>Shen et al. 2015 (115)</b>	Estudo observacional, coorte retrospectiva	Avaliar a associação entre SOP e desenvolvimento de cânceres ginecológicos em população com SOP da Taiwan.	3566 participantes com SOP e 14264 controles.	27,04 (22,66–32, 10)	27,05 (22,72–32,10)	NR	NR	Moderado risco de viés Apesar das análises terem sido ajustada por diversas variáveis, dados de IMC, consumo de álcool e tabagismo não estavam disponíveis para ajuste.

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; NR: não relatado.



**TABELA 10 – RESULTADOS DOS ESTUDOS.**

Autor e ano de publicação	Critério diagnóstico para câncer de mama	Critério diagnóstico para SOP	Proporção câncer de mama no grupo SOP n/N (%)	Proporção câncer de mama no grupo controle n/N (%)	Medida de associação SOP versus controle RR ou OR (IC 95%)	Valor de p	Tempo de seguimento
<b>Barry et al. 2014 (71)</b>	Em 2 de 3 estudos o diagnóstico foi histologicamente confirmado. O 3° apenas apresenta o CID.	Em 2 de 3 estudos o diagnóstico foi por autorrelato. Apenas um estudo utilizou o critério de Rotterdam, com entrevista, confirmado por US.	Toda a corte: 39/529 (7.4) Mulheres com < 54 anos: 25/57 (43.85)	Toda a coorte: 3579/39795 (9) Mulheres com < 54 anos: 2710/5432 (50)	Toda a coorte: OR 0.95 (0.64-1.39) Mulheres com < 54 anos: OR 0.75 (0.46-1.32)	P= 0,11 P= 0.35	NR
<b>Chittenden et al. 2009 (113)</b>	Em todos os estudos o diagnóstico foi histologicamente confirmado.	Em 2 estudos o diagnóstico foi realizado pelo médico e em um estudo por autorrelato	59/133 (44,3)	11777/23709 (49,7)	OR 0.88 (0.44-1.77)	p=0.73	NR
<b>Kim et al. 2016 (114)</b>	Os casos foram fornecidos pelos 28 hospitais da região, mediante contato diário ou semanal. Não há descrição dos critérios.	Autorrelato, mediante questionário estruturado com perguntas que utilizavam o critério diagnóstico de Rotterdam	Toda a coorte: 38/1508 (2,51) Mulheres pré-menopausa: 19/448 (4,2) Mulheres pós-menopausa: 16/973 (1.64)	Toda a coorte: 29/1448 (2,0) Mulheres pré-menopausa: 9/489 (1,84) Mulheres pós-menopausa: 19/954 (1.99)	OR ajust_idade+ativ_fisica: 1,37 (0,81-2,29) OR ajust_idade+ativ_fisica: 2,74 (1,13; 6,63) OR ajust_idade+ativ_fisica: 0,67 (0,33; 1,35)	p=NS p=NS P=NS	NR
<b>Shen et al. 2015 (115)</b>	Diagnóstico confirmado por histologia	Diagnóstico realizado pelo médico utilizando critérios da Diretriz U.S. <i>National Institutes of Health</i>	14/3566 (0,4)	30/14264 (0.2)	OR adj 1,98 (1,04-3,77) OR simulado - Monte Carlo 1,61 (0.91-2,84)	p< 0,05 p=NS	7,15 anos (5,93-8,38)

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; CID: Código Internacional de Doenças; US: ultrassonografia; NR: não relatado; IC 95%: Intervalo de confiança em 95%; RR: risco relativo; OR: odds ratio; ORajust\_idade+ativ\_fisica: Odds ratio ajustado pela idade e atividade física; OR simulado - Monte Carlo: Odds ratio obtido por simulação de Monte Carlo.



**Questão de Pesquisa 4:** Quais são os tratamentos não farmacológicos para Hirsutismo em mulheres com PCOS?

**1) Estratégia de busca**

**MEDLINE via Pubmed**

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Hirsutism"[Mesh] OR hirsutism)) AND (nonpharmacological OR non-pharmacological OR electrolysis OR photoepilation OR laser OR intense pulsed light OR shaving OR plucking OR waxing OR bleaching)

Total: 45 referências

Data de acesso: 19/06/2017

**EMBASE**

('ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease') AND ('hirsutism'/exp OR 'hirsutism') AND ('nonpharmacological' OR 'non-pharmacological' OR 'electrolysis'/exp OR 'electrolysis' OR 'photoepilation' OR 'laser'/exp OR 'laser' OR 'intense pulsed light' OR 'shaving' OR 'plucking' OR 'waxing' OR 'bleaching'/exp OR 'bleaching') AND [embase]/lim

TOTAL: 126 citações

Data de acesso: 19/06/2017

**2) Seleção das evidências**

A busca nas bases de dados resultou em 171 referências (45 no MEDLINE e 126 no EMBASE). Destas, 31 estavam duplicadas e 140 foram triadas por meio da avaliação de título e resumo. Doze publicações foram avaliadas na íntegra, pela leitura do texto integral, para confirmação da elegibilidade, sendo oito excluídas nessa etapa.

Foram excluídas duas revisões baseadas em evidências sobre tratamento de hirsutismo de diversas causas. Uma revisão sistemática avaliou o efeito de luz pulsada em pacientes obesas e não obesas, mas nem todas com diagnóstico de SOP. A segunda revisão sistemática avaliou o efeito incremental da metformina em pacientes recebendo tratamento com luz pulsada. Uma



revisão sistemática publicada em dois periódicos avaliou o efeito de tratamentos para o hirsutismo de diversas causas, exceto laser e luz pulsada isoladas. Apenas dois estudos avaliaram desfechos FG e as intervenções avaliadas não envolveram os tratamentos de interesse. Outra revisão sistemática publicada avaliou efeito de atividade física e orientações sobre dieta. Por fim, foi excluída uma série de casos publicada da qual apenas 5 pacientes com SOP apresentaram efeito paradoxal ao tratamento com luz pulsada.

Ao final, quatro estudos foram incluídos, sendo três estudos comparativos e um não comparativo (116-119).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A Tabela 11 apresenta as características dos estudos avaliando os efeitos de tratamentos não farmacológicos do hirsutismo em pacientes com SOP. A Tabela 12 apresenta as características dos pacientes incluídos e a Tabela 13 os desfechos reportados nos estudos avaliando os efeitos dos tratamentos não farmacológicos do hirsutismo.



**TABELA 11 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS AVALIANDO TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS DO HIRSUTISMO EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População	Objetivo	Detalhes Intervenção	Detalhes Controle	Risco de viés
<b>Clayton et al. 2005 (116)</b>	ECR	Mulheres com SOP e hirsutismo facial (com pelos escuros)	Avaliar o efeito de tratamento com laser no hirsutismo facial e desfechos psicológicos de mulheres com SOP	Laser Alexandrite, comprimento de onda 755 nm, pulso de 20ms, spot de 12,5 mm (Apogee 6200; Cynosure, Chelmsford, MA, USA.), com resfriador epidérmico integrado (Cryo 5 Smartcool). Densidade de energia média 23,6 J/cm <sup>2</sup> (variando entre 14 e 30), em intervalos de 4-6 semanas, por 6 meses	Sham (placebo). O mesmo laser foi aplicado numa densidade de 4,8 J/cm <sup>2</sup> , considerado não efetivo	Moderado Não foi descrito sigilo da alocação. Estudo foi aberto para médico assistente que efetuou os tratamentos (sendo também aquele que realizou a randomização). Não descrito se análises foram por intenção de tratar
<b>McGill et al. 2007 (117)</b>	Estudo experimental não comparativo (série de casos)	Mulheres com SOP e hirsutismo facial (com pelos escuros)	Avaliar a eficácia do laser Alexandrite na remoção de pelos faciais em mulheres com SOP	Laser Alexandrite, comprimento de onda 755 nm, pulso de 3ms, spot de 15 mm (GentleLase Alexandrite, Candela Corp., Wayland, MD, USA), com resfriador epidérmico integrado). Densidade de energia 18-25 J/cm <sup>2</sup> para fototipos de pele I e II e 8-14 J/cm <sup>2</sup> para tipo IV. Número médio de sessões: 8, variando 5-13	NA	Alto Série de casos para inferir eficácia
<b>McGill et al. 2007b (118)</b>	ECR (randomização dos lados das faces)	Mulheres com SOP e hirsutismo facial (com pelos castanhos ou pretos)	Comparar a eficácia do laser Alexandrite vs. Luz pulsada em mulheres com SOP	Laser Gentle Alexandrite, comprimento de onda 755 nm, pulso de 3ms, spot de 15mm (Candela Corp., Wayland, MA), com resfriador epidérmico integrado (Dynamic Cooling Device). Em peles fototipo I-III foi utilizado densidade de 20 J/cm <sup>2</sup> inicialmente com progressão para até 30 se tolerado; fototipo IV inicialmente 10 J/cm <sup>2</sup> com progressão para até 18 se tolerado. Realizadas 6 sessões com intervalos de 6 semanas	Luz pulsada Lumina com filtro de flash de 650-1100 nm incorporado (Lynton Lasers Ltd., Cheshire, UK). Tratamento aplicado em áreas de 3cm x 1cm, e uso de gel de ECG resfriado e resfriador de (Cryo 5, Zimmer Medizin-Systems, Irvine, CA). Em peles fototipo I-III foi utilizado densidade de 26-28 J/cm <sup>2</sup> inicialmente com progressão para até 42 se tolerado, 3 pulsos de 55ms e intervalo de 20ms entre pulsos; fototipo IV inicialmente 16-18 J/cm <sup>2</sup> com progressão para até 24-28 se tolerado, 4 pulsos de 140ms com intervalo entre pulsos de 40ms. Realizadas 6 sessões com intervalos de 6 semanas	Moderado Estudo aberto, não descrito se houve perdas e as análises foram por intenção de tratar



Autor, ano	Desenho do estudo	População	Objetivo	Detalhes Intervenção	Detalhes Controle	Risco de viés
<b>Pai et al. 2011 (119)</b>	Estudo comparativo não randomizado (comparação dos lados das faces)	Mulheres com SOP e hirsutismo facial e pele tipo IV e V (critérios de Fitzpatrick)	Avaliar a eficácia e segurança do laser diodo de baixa intensidade e alta frequência vs. alta intensidade e baixa frequência	Laser Soprano XL (Alma Lasers Ltd, Caesarea, Israel), modo SHR, densidade de até 10 J/cm <sup>2</sup> , frequência 10 Hz, e duração de pulso de 20ms. 6 sessões em intervalos de 4-6 semanas	Laser Light-Sheer (Lumenis, Inc., Santa Clara, CA, USA), densidade entre 25-35 J/cm <sup>2</sup> conforme tolerância, frequência 2 Hz, pulso de 30 ms. 6 sessões em intervalos de 4-6 semanas	Moderado Estudo aberto, excluíram 9 pacientes das análises (inclusive dos dados de base) por não terem completado o protocolo, e se as análises seguiram princípio de intenção de tratar

ECR: ensaio clínico randomizado; SOP: síndrome do horário policístico; NA: não descrito.



**TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NOS ESTUDOS AVALIANDO TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS DO HIRSUTISMO EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC intervenção	IMC Controle	Tempo de seguimento	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
Clayton et al. 2005 (116)	51	37	33,5 (8,0) anos	32,5 (6,5) anos	NR	NR	Imediatamente após final do tratamento de 6 meses	7 (razões não apresentadas)	6 (razões não apresentadas)
McGill et al. 2007 (117)	60	NA	NR	NA	NR	NA	6 semanas após a sexta sessão	23 (14 pacientes não receberam a sexta sessão, 9 pacientes não foram reavaliadas)	NA
McGill et al. 2007b (118)	38	38	Toda a coorte: 34 (variação 16–69) anos		NR	NR	6 meses após a última sessão	NR	NR
Pai et al. 2011 (119)	51 (apenas dados de 42 foram apresentados na publicação)	51 (apenas dados de 42 foram apresentados na publicação)	NR	NR	NR	NR	Imediatamente após última sessão	Toda a coorte: 9 (não completaram protocolo)	

N: tamanho de amostra no grupo; IMC: índice de massa corpórea; NR: não reportado; NA: não se aplica. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



**Tabela 13 – Desfechos apresentados nos estudos avaliando os efeitos tratamentos não farmacológicos do hirsutismo em mulheres com SOP.**

Autor, ano	Desfecho de eficácia			Desfecho de segurança		
	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação
<b>Clayton et al. 2005 (116)</b>	Densidade de pelos: 3,6 (2,8) * Tempo para remoção de pelos: 21 (19) † HADS - depressão: 3,6 (3,5) HADS - ansiedade: 8,2 (3,8) WHOQOL-Bref psicológico: 61,2 (16,7) WHOQOL-Bref social: 57,8 (24,0) Questionário Rosenberg - autoestima: 30,9 (5,3)	Densidade de pelos: 6,1 (2,6) * Tempo para remoção de pelos: 56 (73) † HADS - depressão: 5,4 (3,8) HADS - ansiedade: 9,3 (4,9) WHOQOL-Bref psicológico: 51,5 (21,5) WHOQOL-Bref social: 53,6 (27,2) Questionário Rosenberg - autoestima: 28,7 (6,0)	Densidade de pelos: p<0,05 Tempo para remoção de pelos: p<0,05 HADS depressão: p<0,05 HADS ansiedade: p<0,05 WHOQOL-Bref psicológico: p<0,05 WHOQOL-Bref social: p>0,05 Questionário Rosenberg: p>0,05	NR	NR	NA
<b>McGill et al. 2007 (117)</b>	Em relação ao valor de base: Redução média de pelos: 31% (38%) Intervalo sem pelos: 1,9 semanas (NR)	NA	Em relação ao valor de base: Redução de pelos: p=0,001 Intervalo sem pelos: p=0,001	NR	NA	NA
<b>McGill et al. 2007b (118)</b>	Intervalo sem pelos: mediana 7 semanas (variação 0-15) Contagem de pelos: mediana 20 (EP 2) ‡ Satisfação com tratamento: Mediana 7,7 (variação 1,3–9,8) §	Intervalo sem pelos: mediana 2 semanas (variação 0-10) Contagem de pelos: mediana 28 (EP 3) ‡ Satisfação com tratamento: Mediana 5,1 (variação 0,4–9,6) §	Intervalo sem pelos: p<0,005 Contagem de pelos: p<0,001 Satisfação com tratamento: p<0,002	Púrpura: 4/38 Bolhas: 0 Hiperpigmentação: 0 Leucotriquia: 0	Púrpura: 0 Bolhas: 3/38 (7,8) Hiperpigmentação: 1/38 (2,6) Leucotriquia: 2/38 (5,2)	NR
<b>Pai et al. 2011 (119)</b>	Densidade de pelos: Redução mediana 90,5% (7%)** Espessura do pelo: Mediana 0,02 mm (NR)**	Densidade de pelos: Redução mediana 85% (8,5%) Espessura do pelo: Mediana 0,05 mm (NR)**	Densidade de pelos: p<0,063 Espessura do pelo: p<0,0005	Dor: mediana 2 (NR) †† Eventos adversos: 0	Dor: mediana 6 (NR) †† Eventos adversos: 0	Dor: p<0,0005

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; WHOQOL: World Health Organization Quality of Life Questionnaire; NR: não reportado; NA: não se aplica; EP: erro padrão. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).

\*Densidade de pelos, autorreferidos, variando entre 1-10, sendo 10 a maior densidade.

†Tempo para remoção de pelos em minutos/semana.

‡Contagem de pelos por videomicroscopia.

§Satisfação com tratamento, variando entre 0-10, sendo 10 a maior satisfação.

\*\* Avaliado pelo sistema de análise SIF-1.

†† Dor avaliada por escala análoga visual 1-10, sendo 10 a maior intensidade.





**Questão de Pesquisa 5:** Qual a eficácia e segurança dos anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) em relação aos princípios ativos e à via de administração?

**1) Estratégia de busca:**

**MEDLINE via Pubmed:**

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND (((("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR Oral Contraceptives)) OR ((hormonal contraceptives OR hormonal contraceptive OR hormonal methods OR birth control pill OR hormonal contraception)))) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR Clinical Effectiveness OR Clinical Efficacy OR Treatment Efficacy)

Total: 222 referências

Data de acesso: 29/07/2017

**EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome') AND [embase]/lim AND ('oral contraceptive agent'/exp OR 'oral contraceptive agent' AND [embase]/lim OR ('hormonal contraceptive'/exp OR 'hormonal contraceptive' OR 'contraceptive agent'/exp OR 'contraceptive agent' OR 'hormonal contraception'/exp OR 'hormonal contraception' AND [embase]/lim))

Total: 223 referências

Data de acesso: 03/08/2017

**2) Seleção das evidências**

A busca nas bases de dados resultou em 445 citações (222 no MEDLINE e 223 no EMBASE). Após remoção de 39 duplicadas, 406 citações foram avaliadas por meio da leitura de título e resumo. Vinte e quatro referências tiveram seus textos avaliados na íntegra. Como critério de inclusão, foram priorizadas revisões sistemáticas com meta-análise de estudos observacionais ou randomizados e estudos primários do tipo ensaio clínico randomizado. Foram



excluídos 18 estudos: 1) dois estudos não eram revisões sistemáticas; 2) os objetos de estudos de duas referências não eram de interesse desta pergunta de pesquisa; 3) quatro ensaios clínicos estavam incluídos nas revisões sistemáticas e assim foram excluídos; 5) um estudo foi excluído por ser um estudo de crossover; 6) nove estudos eram estudos observacionais.

No total, foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise (120-122) e três ensaios clínicos randomizados (123-125). No total, seis estudos foram considerados elegíveis (120-125).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados:**

A descrição sumária do estudo encontra-se na Tabela 14. A Tabela 2 apresenta as características dos participantes. As Tabelas 15 e 16 apresentam os desfechos relacionados à eficácia dos anticoncepcionais hormonais combinados em pacientes com SOP e a Tabela 17 apresenta desfechos de segurança.



**TABELA 14 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Tamanho da amostra	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Li et al. 2017 (120)	Revisão Sistemática e meta-análise de ECR	Analisar o impacto do uso do Yasmin (pílula de DRSP) comparado com outros tratamentos padrões para sintomas de SOP	18 estudos; 1475 pacientes	DRSP	CPA ou DSG ou metformina	3 a 12 meses	Alto risco de viés A qualidade da evidência dos estudos não foi avaliada com a ferramenta adequada. A lista de artigos excluídos não foi fornecida. Não foi avaliado o risco de viés de publicação. Não foi realizada análise de sensibilidade.
Amiri et al. 2017 (121)	Revisão Sistemática e meta-análise de estudos observacionais e braços individuais de ECR	Avaliar o efeito de CO no perfil metabólico em mulheres com SOP	26 estudos; 831 mulheres	CO combinados	Não exposição ao CO	3,6 e 12 meses	Alto risco de viés A qualidade da evidência dos estudos não foi avaliada com a ferramenta adequada. Não foi reportado se a seleção dos estudos ocorreu em dupla de revisores de forma independente. Busca em base de dados não foi adequada. A extração dos estudos foi feita somente por um revisor. Viés de publicação nos desfechos (IMC, colesterol total, LDL depois de 3 e 6 meses de tratamento, insulina de jejum e PAS depois de 12 meses de tratamento).
Halperin et al. 2011 (122)	Revisão Sistemática e meta-análise de estudos observacionais	Investigar a associação entre mudanças metabólicas e uso de CO em mulheres com SOP	42 estudos; n não reportado	CO combinação de EE com qualquer tipo de progesterona	Não exposição ao CO	6 meses (3-36)	Alto risco de viés Não está claro se a seleção dos estudos ocorreu em dupla. Não foi fornecido a lista de estudos excluídos. Na mesma meta-análise foi combinado estudo RCT com observacional.
Collona et al. 2011 (123)	ECR	Avaliar o efeito de EE/DRSP e EE/CMA no aumento dos níveis de androgênico sérico e em parâmetros de pele de mulheres afetadas por acne moderada ou severa e SOP	59 mulheres	EE 30mcg + DRSP 3 mg	EE 30mcg + CMA 2mg	6 meses	Alto risco de viés Não descreve o método de randomização e o sigilo da alocação. Participantes e avaliadores dos desfechos não foram cegados.



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Tamanho da amostra	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
<b>Kriplani et al. 2010 (124)</b>	ECR	Avaliar a eficácia de EE + drospirenona vs. EE + desogestrel em mulheres com SOP há pelo menos 6 meses	60 mulheres	EE 30mcg + DRSP 3mg em regime 21/7 durante 6 meses	EE 30 mcg + DSG150mcg em regime 21/7 durante 6 meses	6 meses após tratamento	Alto risco de viés Apenas descreve que pacientes foram randomizadas por meio de tabela de números aleatórios gerada por computador. Não descreve sigilo da alocação. Estudo aberto. Aparentemente as análises seguiram princípio de intenção de tratar e perdas foram descritas
<b>Battaglia et al. 2010 (125)</b>	ECR	Comparar o efeito da pílula contendo DRSP com os hormônios do anel vaginal em relação ao metabolismo lipídico e de carboidrato e os marcadores de substituição da função arterial em mulheres com SOP	37 mulheres com maiores de 18 anos	Tratamento oral com Yasmin (DRSP 3mg + EE) em regime 21/7 durante 6 meses	Anel vaginal combinado Nuva Ring (EE15µg + etonogestrel 120 µg) em regime 21/7 durante 6 meses	6 meses	Alto risco de viés Participantes e avaliadores dos desfechos não foram cegados. Análise não foi por intenção de tratar (não foram analisados todos os participantes que foram randomizados);

ECR: ensaio clínico randomizado; EE: etinilestradiol; CA: acetato de ciproterona; CMA: acetato de cloradinona; DRSP: drospirenona; DSG: desogestrel; SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; CO: contraceptivos orais; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal; LDL: proteína de baixa densidade de colesterol.



**TABELA 15 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS.**

Autor, ano	N Intervenção	N Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC kg/m2 intervenção	IMC kg/m2 Controle	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento controle
Li et al. 2017(120)	NA	NA	Variação: 13-40 anos		Maioria não classificou		Variação: 0- 21	
Amiri et al. 2017(121)	NA	NA	Média (IC 95%): 23.11 anos (22.05, 24.17)		Reportado por estudo		NA	NA
Halperin et al. 2011(122)	NA	NA	Mediana (min-máx.): 24.3 anos (15.3-33.5)		Mediana (min-máx.): 24.7 (21.8–40.1)		NA	NA
Collona et al. 2011(123)	32	27	Média (min-máx.): 24.7 anos (19–29)	Média (min-máx.): 24.4 (18–29)	Média (DP): 23.35 (3.60)	Média (DP): 23.27 (3.63)	0	0
Kriplani et al. 2010 (124)	30	30	Média (DP): Toda a coorte 22,5 (4,7) anos		Comparáveis (p>0,05)		1 descontinuação por icterícia	1 descontinuação por dor em membro inferior
Battaglia et al. 2010 (125)	20	20	Média (DP): 23.4 (4.8) anos	Média (DP): 24.4 (4.1)	Média (DP): 25.1 (4.3)	Média (DP): 24.0 (4.2)	1 saiu do estudo devido a dor de cabeça persistente	2 saíram do estudo por causa de 31/5000 de náusea e sensibilidade dos peitos

N: número de pacientes; IMC: Índice de massa corporal. DP: desvio padrão; NR: não reportado; NA: não se aplica.



**Tabela 16 – Desfechos de eficácia relacionados à Síndrome dos Ovários Policísticos e relacionados aos parâmetros clínicos.**

Autor, ano	Desfechos relacionados à SOP			Desfechos relacionados aos parâmetros clínicos		
	Intervenção:	Controle:	p para comparação	Intervenção:	Controle:	p para comparação
Li et al. 2017 (120)	DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:			DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:		
Meta-análise de ECR	Escore de Ferriman–Gallwey		p para comparação	IMC		p para comparação
	DRSP vs. CA			DRSP vs. CA		
	0.55 (-0.10, 1.20); 0% (p: 0.98); 4 estudos; 283 participantes	0.1		0.02 (-0.30, 0.35); 0% (p: 0.94); 7 estudos; 419 participantes	0.89	
	DRSP vs. DRSP + Metformina			DRSP vs. DRSP + Metformina		
	1.6 (-0.25, 3.45); 0% (NS); 1 estudo; 31 participantes	0.09		0.79 (0.04, 1.55); 87% (p< 0.00001); 8 estudos; 383 participantes	0.04	
	DRSP vs. Metformina			DRSP vs. Metformina		
	0.8 (-1.01, 2.61); 0% (0.66); 1 estudo; 32 participantes	0.39		0.67 (0.08, 1.26); 0% (0.66); 3 estudos; 133 participantes	0.03	
	DRSP vs. DSG			DRSP vs. DSG		
	0.04 (-1.11, 1.19); 0% (NS); 1 estudo; 115 participantes	0.95		0 (-0.99, 0.99); 0% (NS); 1 estudo; 115 participantes	1	
	Relação cintura/quadril			Relação cintura/quadril		
DRSP vs. CA		DRSP vs. CA				
0 (-0.01, 0.01); 49% (p: 0.1); 5 estudos; 315 participantes		0.57				
DRSP vs. DRSP + Metformina		DRSP vs. DRSP + Metformina				
-0.02 (-0.11, 0.07); 0% (NS); 1 estudo; 31 participantes		0.68				
DRSP vs. DSG		DRSP vs. DSG				
0.01 (-0.01, 0.03); 0% (NS); 1 estudo; 115 participantes		0.33				
Amiri et al. 2017(121)	NR			Depois de a) 3 meses; b) 6 meses; c) 12 meses de tratamento DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:		
Meta-análise de estudos observacionais			p para comparação	IMC		p para comparação
				Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg		
				a) 2.30 (1.67, 2.93); 74.9% (p < 0.001); 9 estudos; 199 participantes		
				b) -0.26 (-1.02, 0.51); 70.30% (p: 0.003); 7 estudos; 151 participantes;		
				c) -0.63 (-1.60, 0.34); 0 (NS); 2 estudos; 75 participantes;		
				Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg		
		a) NR				
		b) -0.39 (-0.68, -0.09); 0 (NS); 7 estudos; 228 participantes;	b) <0.05			
		c) -1.76 (-3.54, 0.01); 75.9% (p:0.006); 4 estudos; 148 participantes;				
		Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg				



Autor, ano	Desfechos relacionados à SOP			Desfechos relacionados aos parâmetros clínicos		
	Intervenção:	Controle:	p para comparação	Intervenção:	Controle:	p para comparação
				a) NR b) -0.19 (-1.61, 1.23); 0 (NS); 1 estudo; 58 participantes; c) -0.45 (-1.87, 0.97); 0 (NS); 1 estudo; 58 participantes.		
				<b>PAS</b>		
				<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>		
				a) NR b) 1.19 (-2.01, 4.40); 0 (NS); 3 estudos; 75 participantes; c) 0.32 (-4.03, 4.67); 0 (NS); 1 estudo; 56 participantes;		
				<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>		
				a) NR b) 0.98 (-2.33, 4.29); 41.7% (NS); 2 estudos; 116 participantes; c) -0.66 (-3.97, 2.65); 32.1% (NS); 2 estudos; 116 participantes;		
				<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>		
				a) NR b) 1.59 (-2.08, 5.26); 0 (NS); 1 estudo; 58 participantes; c) 1.62 (-2.05, 5.29); 0 (NS); 1 estudo; 58 participantes.		
				<b>PAD</b>		
				<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>		
				a) NR b) 0.16 (-2.48, 2.80); 0 (NS); 3 estudos; 75 participantes; c) 2.04 (-1.66, 5.74); 0 (NS); 1 estudo; 56 participantes;		
				<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>		
				a) NR b) -1.93 (-9.34, 5.47); 93.7% (NS); 2 estudos; 116 participantes; c) -2.10 (-11.48, 7.29); 94.9% (p<0.001); 2 estudos; 116 participantes;		
				<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>		
				a) NR b) 0.20 (-2.67, 3.07); 0 (NS); 1 estudo; 58 participantes; c) -0.07 (-2.94, 2.80); 0 (NS); 1 estudo; 58 participantes.		
Halperin et al. 2011(122)	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Desfechos relacionados à SOP			Desfechos relacionados aos parâmetros clínicos		
	Intervenção:	Controle:	p para comparação	Intervenção:	Controle:	p para comparação
Collona et al. 2011(123)	EE/DRSP	EE/CMA		EE/DRSP	EE/CMA	
	Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses	Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses		Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses	Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses	
	<b>Escores de Acne Pillsbury</b>	<b>Escores de Acne Pillsbury</b>		<b>IMC</b>	<b>IMC</b>	
	a) 2.77 (0.53)	a) 2.70 (0.55)		a) 23.35 (3.60)	a) 23.27 (3.631)	
	b) 1.36 (0.59) (Em relação ao basal p<0.01)	b) 1.99 (0.70) (Em relação ao basal p<0.01)	b) <0.05	b) 23.78 (3.54)	b) 23.98 (3.54)	
	c) 0.80 (0.58) (Em relação ao basal p<0.01)	c) 0.95 (0.60) (Em relação ao basal p<0.01)		c) 23.89 (3.61)	c) 23.51 (3.69)	
	<b>Escore de Ferriman–Gallwey</b>	<b>Escore de Ferriman–Gallwey</b>		<b>Parâmetros cutâneos</b>	<b>Parâmetros cutâneos</b>	
	a) 16.21 (2.71)	a) 16.09 (2.54)		<b>Seborreia, mcg/cm<sup>2</sup> de pele</b>	<b>Seborreia, mcg/cm<sup>2</sup> de pele</b>	b) <0.05
	b) 15.18 (2.88)	b) 15.01 (2.54)	b) <0.05	a) 7094.83 ± 4871.91	a) 6936.32 ± 2460.52	
	c) 9.43 (2.02) (Em relação ao basal p<0.01)	c) 11.24 (2.35) (Em relação ao basal p<0.01)		b) 3428.01 ± 1916.32 (Em relação ao basal p<0.05)	b) 4229.65 ± 1927.55 (Em relação ao basal p<0.05)	c) <0.05
			c) 2412.26 ± 1692.03 (Em relação ao basal p<0.05)	c) 4076.69 ± 2497.66 (Em relação ao basal p<0.05)		
			<b>Corneometria (hidratação da pele)</b>	<b>Corneometria (hidratação da pele)</b>		
			a) 70.43 (21.30)	a) 70.49 (19.52)		
			b) 81.24 (22.32)	b) 73.37 (20.26)	c) <0.05	
			c) 87.24 (22.41) (Em relação ao basal p<0.01)	c) 77.45 (22.27)		
			<b>Perda de água transepidermial, g/h/m<sup>2</sup> de pele</b>	<b>Perda de água transepidermial, g/h/m<sup>2</sup> de pele</b>		
			a) 22.399 (10.31)	a) 21.353 (6.77)	b) <0.05	
			b) 15.796 (6.11) (Em relação ao basal p<0.05)	b) 19.642 (5.72)		
			c) 14.68 ± 6.06 (Em relação ao basal p<0.05)	c) 16.746 (5.14) (Em relação ao basal p<0.05)		
			<b>Volume (relacionado ao microrrelevo cutâneo)</b>	<b>Volume (relacionado ao microrrelevo cutâneo)</b>		
			a) 75.65 (9.96)	a) 74.97 (6.69)		
			b) 69.08 (9.66) (Em relação ao basal p<0.01)	b) 71.02 (9.36)		





Autor, ano	Desfechos relacionados à SOP		Desfechos relacionados aos parâmetros clínicos			
	Intervenção:	Controle:	p para comparação	Intervenção:	Controle:	p para comparação
				c) 66.62 (10.07) (Em relação ao basal p<0.01)	c) 68.64 (9.48) (Em relação ao basal p<0.01)	
				<b>Energia (relacionado com a homogeneidade da pele)</b> a) 38.1.10 <sup>-3</sup> (18.5.10 <sup>-3</sup> ) b) 48.10 <sup>-3</sup> (23.4. 10 <sup>-3</sup> ) c) 58.3.10 <sup>-3</sup> (22.4. 10 <sup>-3</sup> ) (Em relação ao basal p<0.01)	<b>Energia (relacionado com a homogeneidade da pele)</b> a) 40.4.10 <sup>-3</sup> (18.8.10 <sup>-3</sup> ) b) 44.3.10 <sup>-3</sup> (21.1.10 <sup>-3</sup> ) c) 53.5.10 <sup>-3</sup> (21.9.10 <sup>-3</sup> )	
				<b>Superfície (relacionado à suavidade da pele)</b> a) 6.503 (2.228) b) 5.83 (2.0394) c) 5.462 (2.1701) (Em relação ao basal p<0.05)	<b>Superfície (relacionado à suavidade da pele)</b> a) 6.369 (2.1305) b) 6.06 (2.1196) c) 5.667 (2.3459) (Em relação ao basal p<0.05)	
<b>Kriplani et al. 2010(124)</b>	<b>EE/DRSP</b>	<b>EE/DSG</b>		<b>EE/DRSP</b>	<b>EE/DSG</b>	<b>NR</b>
<b>ECR</b>	<b>Ciclos regulares:</b> Basal: 2/30 (6,7) Durante o tratamento: 30/30 (100) Após 6 meses do final do tratamento: 13/29 (44,8) <b>Número de ciclos regulares em 6 meses (média ± DP):</b> Basal: 4±1,78 Após 6 meses do final do tratamento: 5±1,29 (Em relação ao basal p=0,0003)	<b>Ciclos regulares:</b> Basal: 1/30 (3,3) Durante o tratamento: 30/30 (100) Após 6 meses do final do tratamento: 5/29 (17,2) <b>Número de ciclos regulares em 6 meses (média ± DP):</b> Basal: 3±1,07 Após 6 meses do final do tratamento: 3±1,26 (em relação ao basal p=0,16)	Após 6 meses de interrupção do tratamento: Ciclos regulares: p<0,01	<b>Média ± DP a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses</b>  <b>IMC, kg/m2</b> IMC>25 na linha de base: 19 (63.3%) a) 27.6±5.4 b) 27±5.3/ redução de 1.9% (Em relação ao basal p=0,01) c) redução de 1.7%	<b>Média ± DP a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses</b>  <b>IMC, kg/m2)</b> IMC>25 na linha de base: 20 (66.7%) a) 26.1±3.6 b) 27.5±3.6/ crescimento de 5.3% (Em relação ao basal p=0,01) c) crescimento de 1.8%	
	<b>Acne</b> Apresentaram acne: 10/33 ou 33%  Pacientes com acne (n:10) que responderam ao tratamento aos 6 meses: 5 ou 50%; 5 não	<b>Acne</b> Apresentaram acne: 10/33 ou 33%  Pacientes com acne (n:10) que responderam ao tratamento aos 6 meses: 3 ou 30%; 7 não	0,87	<b>Peso corporal, kg a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses (média ± DP):</b> a) 68.3 (12.4); b) 65.82 (12.1)/ redução de 3.63% (Em relação ao basal p<0,01) c) 66.9 (12.3)/ redução de 2% (Em	<b>Peso corporal, Kg a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses (média, DP):</b> a) 60.4 (7.6); b) 62.4 (7.2) / ganho de 3.3% (Em relação ao basal p<0,01)	



Autor, ano	Desfechos relacionados à SOP		Desfechos relacionados aos parâmetros clínicos			
	Intervenção:	Controle:	p para comparação	Intervenção:	Controle:	p para comparação
	responderam Após 6 meses do final do tratamento, nenhum outro paciente desenvolveu acne	responderam Após 6 meses do final do tratamento, um outro paciente desenvolveu acne		relação ao basal p=0,01	c) 63.7 (7.3) / ganho de 5.3% (Em relação ao basal p<0,01)	
	<b>Hirsutismo</b> Presença: 26 (76.7%) Escores >8 na pontuação de Ferriman-Gallwey: 5	<b>Hirsutismo</b> Presença: 22 (73.3%) Escores >8 na pontuação de Ferriman-Gallwey: 4		<b>PAS/ PAD (média ± DP) a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses:</b> a) 120.3±12.5; 76.1±5.5; b)118.4±7.5, redução de 1.9 mmHg ou 1.6%; 75.7±5.3, redução de 0.4 mmHg ou 0.5%(em relação ao basal p< 0,05) c) PAS aumentou 1.39 mmHg (1.1%) (Em relação ao basal p> 0,05); PAD aumentou 3.24 mmHg (4.2%) (Em relação ao basal p= 0,05)	<b>PAS/ PAD (média ± DP):</b> Basal: 114.7±9.4; 73.1±7.4 Aos 6 meses de tratamento:116.4±7.8, aumento de 1.7 mmHg ou 1.4%; 76.1±5.0, aumento de 3 mmHg ou 4.2%(em relação ao basal p< 0,01) c) PAS aumentou 2.16 mmHg (1.8%); PAD aumentou 3.1 mmHg (4.2%)	
	<b>Extensão de Crescimento de pelos (média ± DP):</b> Basal:12.6±4.5 Aos 6 meses de tratamento:8±4.3 (36.5%) (Em relação ao basal p=0,04) Após 6 meses do final do tratamento: 8.4±3.8	<b>Extensão de Crescimento de pelos (média ± DP):</b> Não houve mudanças nos escores do grupo controle, média NR				
	<b>Parâmetros de ultrassom a) basal; b) 6 meses de tratamento; c) 6 meses pós-tratamento, média, ± DP:</b>	<b>Parâmetros de ultrassom a) basal; b) 6 meses de tratamento; c) 6 meses pós-tratamento, média, ± DP:</b>				
	<b>Características basais de SOP presentes:</b> 25 (83.3%)  Aos 6 meses de tratamento reverteram o quadro para normal: 16 (64%)	<b>Características de SOP presentes:</b> 20 (66.7%)  Aos 6 meses de tratamento reverteram o quadro para normal: 11 (55%)				
	<b>Número de folículos ovarianos (média ± DP):</b> a) 10.2±3.6 b) 6.6±3.3/ redução de 35.1% (em relação a basal p<0,01); c) redução de 29.2%	<b>Número de folículos ovarianos (média ± DP):</b> a) 8.8±2.1 b) 8 ±1.8/ redução de 8.3%; c) redução de 6.2%				



Autor, ano	Desfechos relacionados à SOP		Desfechos relacionados aos parâmetros clínicos			
	Intervenção:	Controle:	p para comparação	Intervenção:	Controle:	p para comparação
	<b>Volume ovariano (média ± DP):</b> Redução da linha de base e 3 meses: 10.3% (em relação a basal p<0,01); Redução da linha de base e 6 meses: 7%	<b>Volume ovariano (média ± DP):</b> Redução da linha de base e 3 meses: 11.8% (em relação a basal p<0,01); Redução da linha de base e 6 meses: 5.3%				
	<b>Espessura endometrial</b> b) máxima redução: 13.8%	<b>Espessura endometrial</b> b) máxima redução: 7.1 %				
	<b>Outros</b> Oligomenorreia basal: 20/30 (66,6) Amenorreia basal: 8/30 (26,7)	<b>Outros</b> Oligomenorreia basal: 20/30 (66,6) Amenorreia basal: 9/30 (30)				
<b>Battaglia et al. 2010(125)</b>	<b>DRSP/ EE</b>	<b>EE+ etonogestrel (anel vaginal)</b>		<b>DRSP/ EE</b>	<b>EE+ etonogestrel (anel vaginal)</b>	
<b>ECR</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Média (DP)</b>		<b>Média (DP):</b>	<b>Média (DP):</b>	
	<b>Escore de Ferriman–Gallwey</b> Basal: 12.2 (4.60) Aos 6 meses: 8.7 (3.1) (Em relação ao basal p<0.001)	<b>Escore de Ferriman–Gallwey</b> Basal: 13.3 (3.6) Aos 6 meses: 9.0 (3.0) (Em relação ao basal p<0.001)		<b>IMC</b> Basal: 25.1 (4.3) Aos 6 meses: 24.6 (6.6)	<b>IMC</b> Basal: 24.0 (4.2) Aos 6 meses: 23.7 (4.2)	
	<b>Volume ovariano, ml</b> Basal: 10.5 (2.7) Aos 6 meses: 5.1 (2.1) (Em relação ao basal p<0.001)	<b>Volume ovariano, ml</b> Basal: 10.6 (3.4) Aos 6 meses: 5.8 (1.8) (Em relação ao basal p<0.001)		<b>Relação cintura/quadril</b> Basal: 0.80 (0.08) Aos 6 meses: 0.78 (0.04)	<b>Relação cintura/quadril</b> Basal: 0.78 (0.08) Aos 6 meses: 0.77 (0.06)	
	<b>Foliculares subcapsular, n</b> Basal: 12.9 (2.0) Aos 6 meses: 9.3 (3.1) (Em relação ao basal p: 0.001)	<b>Foliculares subcapsular, n</b> Basal: 12.6 (1.8) Aos 6 meses: 9.0 (1.4) (Em relação ao basal p: 0.001)		<b>PAS 24h</b> Basal: 111 (5) Aos 6 meses: 116 (6) (Em relação ao basal p: 0.001)	<b>PAS 24h</b> Basal: 110 (5) Aos 6 meses: 116 (7) (Em relação ao basal p: 0.005)	
	<b>Artéria Uterina, PI</b> Basal: 2.70 (0.97) Aos 6 meses: 2.25 (0.77) (Em relação ao basal p: 0.024)	<b>Artéria Uterina, PI</b> Basal: 2.80 (0.77) Aos 6 meses: 2.31 (0.79) (Em relação ao basal p: 0.016)		<b>PAD 24h</b> Basal: 69 (4) Aos 6 meses: 72 (6)	<b>PAD 24h</b> Basal: 66 (5) Aos 6 meses: 69 (9)	



SOP: síndrome dos ovários policísticos; EE: etinilestradiol; CA: acetato de ciproterona; CMA: acetato de cloradinona; DRSP: drospirenona; DSG: desogestrel; ECR: ensaio clínico randomizado; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: desvio padrão; NR: não reportado; p para comparação: p intervenção versus controle.

**TABELA 17 – DESFECHOS DE EFICÁCIA RELACIONADOS AOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E AO PERFIL HORMONAL.**

Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	<b>DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:</b>			<b>DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:</b>		
	<b>Colesterol total</b>			<b>Testosterona livre total</b>		
	<b>DRSP vs. CA</b>			<b>DRSP vs. CA</b>		
	-0.4 (-0.75, -0.05); 0% (p: 0.54); 3 estudos; 133 participantes		0.02	0.01 (-0.16, 0.19); 19% (p: 0.28); 8 estudos; 499 participantes		0.88
	<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>			<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
	-3.54 (-15.26, 8.18); 3% (p: 0.36); 3 estudos; 118 participantes		0.55	0.3 (-0.05, 0.65); 66% (p: 0.003); 9 estudos; 399 participantes		0.09
	<b>DRSP vs. Metformina</b>			<b>DRSP vs. Metformina</b>		
	43.1 (26.37, 59.83); 0% (NS); 1 estudo; 44 participantes		< 0.00001	-0.74 (-1.23, -0.24); 59% (p: 0.06); 4 estudos; 177 participantes		0.003
	<b>DRSP vs. DSG</b>			<b>DRSP vs. DSG</b>		
	2.4 (-9.12, 13.92); 0% (NS); 1 estudo; 58 participantes		0.68	-0.57 (-1.28, 0.13); 82% (p: 0.01); 3 estudos; 193 participantes		0.11
	<b>Triglicerídeos</b>			<b>FSH</b>		
	<b>DRSP vs. CA</b>			<b>DRSP vs. CA</b>		
Li et al. 2017(120)	1.22 (-14.88, 17.32); 0% (NS); 1 estudo; 32 participantes		0.88	-0.29 (-0.56, -0.20); 25% (p: 0.26); 4 estudos; 215 participantes		0.04
	<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>			<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
Meta-análise de ECR	2.79 (-5.85, 11.42); 0% (p: 0.88); 6 estudos; 213 participantes		0.53	0.07 (-0.53, 0.66); 85% (p: < 0.001); 5 estudos; 311 participantes		0.82
	<b>DRSP vs. Metformina</b>			<b>DRSP vs. Metformina</b>		
	37.61 (13.84, 61.37); 54% (p: 0.14); 2 estudos; 76 participantes		0.002	-3.5 (-5.64, -1.36); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes		0.001
	<b>DRSP vs. DSG</b>			<b>DRSP vs. DSG</b>		
	-0.6 (-16.05, 14.85); 0% (NS); 1 estudo; 58 participantes		0.94	0 (-1.14, 1.14); 0% (NS); 1 estudo; 58 participantes		1
	<b>LDL</b>			<b>LH</b>		
	<b>DRSP vs. CA</b>			<b>DRSP vs. CA</b>		
	-0.08 (-0.85, 0.69); 78% (p: 0.01); 3 estudos; 133 participantes		0.84	-0.04 (-0.28, 0.20); 48% (p: 0.1); 5 estudos; 277 participantes		0.72
	<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>			<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
	7.94 (1.95, 13.93); 35% (p: 0.18); 6 estudos; 213 participantes		0.009	2.6 (0.56, 4.64); 98% (p: < 0.00001); 5 estudos; 311 participantes		0.01
	<b>DRSP vs. Metformina</b>			<b>DRSP vs. Metformina</b>		
	23.08 (14.61, 31.55); 0% (p: 0.99); 2 estudos; 76 participantes		< 0.00001	-7.41 (-15.46, 0.64); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes		0.07
	<b>DRSP vs. DSG</b>			<b>DRSP vs. DSG</b>		
	-13.3 (-23.1, -3.5); 0% (NS); 1 estudo; 58 participantes		0.0008	-0.3 (-4.67, 1.33); 0% (NS); 1 estudo; 58 participantes		0.0004
	<b>HDL</b>			<b>SHBG</b>		



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	<b>DRSP vs. CA</b>			<b>DRSP vs. CA</b>		
	0.11 (-0.24,0.45); 0% (p: 0.6); 3 estudos; 133 participantes		0.54	0.02 (-0.23,0.27); 1% (p: 0.39); 4 estudos; 252 participantes		0.87
	<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>			<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
	-5.65 (-15.85,4.55); 82% (p< 0.0001); 6 estudos; 213 participantes		0.28	-0.04 (-0.52,0.43); 56% (p:0.06); 5 estudos; 163 participantes		0.86
	<b>DRSP vs. Metformina</b>			<b>DRSP vs. Metformina</b>		
	- 10.51 (-46.97, 25.94); 98% (p < 0.00001); 2 estudos; 76 participantes		0.57	3.23 (2.70, 3.76); 0% (p<0.00001); 3 estudos; 133 participantes		11.93
	<b>DRSP vs. DSG</b>			<b>DRSP vs. DSG</b>		
	3.3 (0.2, 6.4); 0% (NS); 1 estudo; 58 participantes		0.04	28.51 (-0.8, 65.02); 90% (p<0.00001); 3 estudos; 193 participantes		0.13
	<b>Glicose de Jejum</b>			<b>FAI</b>		
	<b>DRSP vs. CA</b>			<b>DRSP vs. CA</b>		
	-0.07 (-0.33,0.20); 0% (p: 0.52); 3 estudos; 214 participantes		0.63	0.22 (-1.03,1.48); 0% (p: 0.91); 3 estudos; 178 participantes		0.73
	<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>			<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
	3.3 (-2.42,9.02); 0% (NS); 1 estudo; 31 participantes		0.26	-0.22 (-1.31,0.87); 0% (p: 0.6); 3 estudos; 118 participantes		0.69
	<b>DRSP vs. DSG</b>			<b>DRSP vs. Metformina</b>		
	-1.38 (-7.77, 5.01); 87% (p:0.006); 2 estudos; 173 participantes		0.67	- 5.48 (-8.38, -2.58); 70% (p:0.07); 2 estudos; 64 participantes		0.0002
				<b>DRSP vs. DSG</b>		
				-0.9 (-3.25, 1.45); 0% (NS); 2 estudos; 173 participantes		0.45
				<b>DHEAS</b>		
				<b>DRSP vs. CA</b>		
				210 (-541.41, 961.41); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes		0.58
				<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
				0.05 (-0.33,0.42); 0% (p: 0.43); 3 estudos; 110 participantes		0.81
				<b>DRSP vs. Metformina</b>		
				- 766 (-1539.73, 7.73); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes		0.05
				<b>DRSP vs. DSG</b>		
				-0.26 (-0.79, 0.27); 0% (NS); 1 estudo; 20 participantes		0.34
				<b>Insulina em jejum</b>		
				<b>DRSP vs. CA</b>		
				-0.2 (-0.47, 0.07); 47% (p:0.15); 3 estudos; 214 participantes		0.15
				<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>		
				-0.98 (-3.84,1.88); 0% (NS); 1 estudo; 31 participantes		0.5
				<b>DRSP vs. DSG</b>		
				-1.61 (-6.96, 3.75); 75% (p:0.04); 2 estudos; 173 participantes		0.56
				<b>HOMA-IR</b>		



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal			
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação	
Amiri et al. 2017(121)  Meta-análise de estudos observacionais				<b>DRSP vs. CA</b>			
				-0.7 (-1.38, -0.02); 68% (p:0.02); 5 estudos; 283 participantes			0.04
				<b>DRSP vs. DRSP + Metformina</b>			
				0.66 (-1.07, 1.49); 83% (p: 0.03); 3 estudos; 122 participantes			0.12
				<b>DRSP vs. Metformina</b>			
				1.23 (-0.03, 2.49); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes			0.06
				<b>DRSP vs. DSG</b>			
				-0.3 (-1.45, 0.85); 73% (p:0.05); 2 estudos; 173 participantes			0.61
	<b>Depois de a) 3 meses; b) 6 meses; c) 12 meses de tratamento DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:</b>			<b>Depois de a) 3 meses; b) 6 meses; c) 12 meses de tratamento DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:</b>			
<b>Glicose de jejum</b>							
<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>							
a)	-0.03 (-3.55, 3.48); 74.5% (p: 0.005); 4 estudos; 108 participantes						
b)	-2.00 (-2.76, -1.25); 0 (NS); 7 estudos; 151 participantes;		b) <0.05				
c)	1.74 (-5.63, 8.37); 89.5% (p:0.002); 2 estudos; 74 participantes;						
<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>							
a)	4.99 (-2.03, 12.01); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;						
b)	-2.79 (-5.67, 0.10); 70.40% (p:0.002); 7 estudos; 199 participantes;						
c)	0.44 (-4.45, 5.33); 72.4% (p:0.06); 2 estudos; 69 participantes;						
<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>							
a)	NR						
b)	-1.04 (-2.99, 0.91); 50.60% (NS); 2 estudos; 88 participantes;						
c)	1.23 (-9.46, 11.92); 98.10% (p<0.001); 2 estudos; 76 participantes.						
<b>Colesterol Total</b>							
<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>							
a)	11.74 (-0.38, 23.87); 93.60% (p<0.001); 8 estudos; 194 participantes;						
b)	5.06 (-11.38, 21.50); 74.90% (p:0.007); 4 estudos; 70 participantes;						
			c) <0.05				
			<b>Depois de a) 3 meses; b) 6 meses; c) 12 meses de tratamento DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes:</b>				
			<b>Insulina em jejum</b>				
			<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>			c) <0.05	
			a)	-0.84 (-2.00, 0.32); 37.5% (NS); 7 estudos; 158 participantes			
			b)	0.79 (-0.50, 2.08); 7.7% (NS); 6 estudos; 125 participantes;			
			c)	3.00 (-3.19, 9.19); 90.90% (p:0.001); 2 estudos; 74 participantes;			
			<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>			c) <0.05	
			a)	0.52 (-1.83, 2.87); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;			
			b)	0.56 (-1.79, 2.91); 70.50 % (p:0.009); 5 estudos; 162 participantes;			
			c)	3.45 (0.25, 6.64); 0 (NS); 2 estudos; 69 participantes;			
			<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>				
			a)	NR			
			b)	0.80 (-1.42, 3.02); 50.60% (NS); 2 estudos; 88 participantes;			
			c)	2.32 (1.14, 3.49); 3.10% (NS); 2 estudos; 76 participantes.			
			<b>HOMA-IR</b>				
			<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>				
			a)	-0.37 (-0.86, 0.12); 42.3% (NS); 4 estudos; 119 participantes			
			b)	0.07 (-0.39, 0.52); 0 (NS); 5 estudos; 116 participantes;			
			c)	0.70 (-0.30, 1.70); 94.1% (p<0.001); 2 estudos; 74 participantes;			
			<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>				
			a)	0.27 (-0.32, 0.89); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;			
			b)	-0.06 (-0.53, 0.40); 88.10 % (p<0.001); 7 estudos; 241 participantes;			
			c)	0.30 (-0.64, 1.25); 77.40% (p:0.01); 3 estudos; 128 participantes;			



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	c) 42.20 (17.01, 67.38); 74.5% (p:0.005); 2 estudos; 33 participantes;			<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>		
	<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>			a) NR		
	a) 10.60 (-9.49, 30.69); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;		b) <0.05	b) 0.08 (-0.39, 0.52); 0% (NS); 2 estudos; 88 participantes;		
	b) 15.98 (0.24, 31.72); 87.9% (p<0.001); 5 estudos; 166 participantes;		c) <0.05	c) 0.39 (-0.67, 1.46); 75.10% (0.04); 2 estudos; 76 participantes.		
	c) 16.57 (9.87, 23.28); 0% (NS); 3 estudos; 91 participantes;					
	<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>					
	a) 28.83 (26.83, 31.53); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes;		b) <0.05			
	b) 11.20 (0.48, 21.92); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes;		c) <0.05			
	c) 34.58 (30.64, 38.52); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes;					
	<b>Triglicerídeos</b>					
	<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>					
	a) 14.13 (-9.55, 37.81); 93.70% (p<0.001); 6 estudos; 169 participantes;		b) <0.05			
	b) 14.83 (2.75, 26.91); 37.10% (NS); 4 estudos; 70 participantes;		c) <0.05			
	c) 45.00 (16.91, 73.09); 89.5% (p:0.002); 1 estudos; 19 participantes;					
	<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>					
	a) 9.50 (-15.10, 34.10); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;		b) <0.05			
	b) 18.22 (6.30, 30.13); 68.70 (p:0.01); 5 estudos; 166 participantes;		c) <0.05			
	c) 30.58 (4.61, 56.56); 72.0% (p:0.03); 3 estudos; 91 participantes;					
	<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>					
	a) NR					
	b) 13.10 (-0.14, 26.34); 0% (NS); 1 estudo; 30 participantes;					
	c) NR					
	<b>LDL</b>					
	<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>					
	a) 4.60 (-5.30, 14.50); 89.40% (p<0.001); 7 estudos; 183 participantes;					
	b) 5.48 (-14.45, 25.41); 97.40% (p<0.001); 5 estudos; 84 participantes;		c) <0.05			
	c) 15.08 (12.74, 17.43); 0% (NS); 2 estudos; 33 participantes;					
	<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>					
	a) -7.00 (-27.85, 13.85); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;					



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	b) 5.91 (-6.65, 18.48); 87.7% (p<0.001); 5 estudos; 166 participantes;		c) <0.05			
	c) 11.59 (5.06, 18.12); 0% (NS); 3 estudos; 91 participantes;		a) <0.05			
	<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>					
	a) 23.22 (19.22, 27.22); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes;					
	b) 14.68 (-1.25, 30.61); 92.9% (p<0.001); 2 estudos; 44 participantes;		c) <0.05			
	c) 15.05 (11.27, 18.83); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes					
	<b>HDL</b>		b) <0.05			
	<b>Efeito do EE 35 µg + CA 2 mg</b>		c) <0.05			
	a) 5.23 (-0.62, 11.08); 92% (p<0.001); 7 estudos; 183 participantes;					
	b) 7.74 (2.99, 12.49); 89.9% (p<0.001); 5 estudos; 84 participantes;		a) <0.05			
	c) 10.00 (8.41, 11.59); 0% (NS); 2 estudos; 33 participantes;		b) <0.05			
	<b>Efeito do EE 30 µg + DRSP 3 mg</b>		c) <0.05			
	a) 13.68 (5.16, 22.20); 0 (NS); 1 estudo; 20 participantes;					
	b) 8.82 (2.87, 14.78); 73.2% (p: 0.01); 4 estudos; 136 participantes;		a) <0.05			
	c) 7.15 (2.41, 11.89); 55.2% (p:0.11); 3 estudos; 91 participantes;		b) <0.05			
	<b>Efeito do EE 20µg + DRSP 150 µg</b>		c) <0.05			
	a) 4.65 (3.26, 6.04); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes;					
	b) 6.90 (5.56, 8.24); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes;					
	c) 6.32 (5.01, 7.63); 0% (NS); 1 estudo; 14 participantes					
	<b>DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes</b>					
<b>Halperin et al. 2011(122)</b>	<b>Glicose de jejum</b>			<b>DM (IC 95%); I2; n estudos; n participantes</b>		
	-0.03 (-0.18, 0.12); 96.7% (p <0.001); 29 coortes; 584 participantes		0.69			
	<b>Colesterol total</b>			<b>Insulina de jejum</b>		
	0.38 (-0.44, 1.20); 99.7% (p <0.001); 29 coortes; 628 participantes		0.36	0.95 (-0.08, 1.97); NS; 33 coortes; 570 participantes		
<b>Meta-análise de estudos observacionais</b>	<b>HDL</b>			<b>Relação entre glicemia de jejum e insulina</b>		0.07
	0.46 (0.14, 0.78); 99.4% (p <0.001); 27 coortes; 601 participantes		0.004	-0.20 (-0.67, 0.27); 99.99% (p <0.001); 8 coortes; 172 participantes		
	Idade, média de IMC e dose de estrogênio explica 58% da variabilidade da associação entre CO e aumento de HDL			<b>HOMA-IR</b>		0.41
	<b>LDL</b>			0.23 (20.36, 0.83); 92% (p <0.001); 11 coortes; 265 participantes		
	0.26 (-0.08, 0.60); 99% (p <0.001); 22 coortes; 548 participantes		0.14			0.45





Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	<b>Triglicédeos</b>					
	0.55 (0.17, 0.93); 99.6% (p <0.001); 25 coortes; 541 participantes					0.004*
				<b>EE/DRSP</b>	<b>EE/CMA</b>	
				<b>Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses:</b>	<b>Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses:</b>	
				<b>Androstenediona, ng/mL</b>	<b>Androstenediona, ng/mL</b>	
				a) 4.42 (0.72)	a) 4.35 (0.57)	
				b) 2.64 (0.74) (em relação a basal p<0,01);	b) 3.02 (0.62) (em relação a basal p<0,01);	b) <0.05
				c) 1.98 (0.72) (em relação a basal p<0,01);	c) 2.72 (0.64) (em relação a basal p<0,01);	c) <0.05
				<b>DHEA, mcg/ml</b>	<b>DHEA, mcg/ml</b>	
				a) 3.414 (1.05)	a) 3.473 (1.03)	
				b) 3.052 (1.19)	b) 3.100 (1.23)	
				c) 2.648 (1.14) (em relação a basal p<0,01);	c) 2.726 (1.15) (em relação a basal p<0,01);	
				<b>Testosterona, nmol/l</b>	<b>Testosterona, nmol/l</b>	
				a) 2.08 (0.31)	a) 2.13 (0.32)	
				b) 1.51 (0.35) (em relação a basal p<0,01);	b) 1.69 (0.33) (em relação a basal p<0,01);	b) <0.05
				c) 0.99 (0.37) (em relação a basal p<0,01);	c) 1.28 (0.37) (em relação a basal p<0,01);	c) <0.05
				<b>SHBG, nmol/l</b>	<b>SHBG, nmol/l</b>	
				a) 39.80 ± 11.08	a) 40.25 ± 11.41;	
				b) 214.17 ± 19.92 (em relação a basal p<0,01);	b) 202.83 ± 20.89; (em relação a basal p<0,01);	
				c) 183.73 ± 21.88 (em relação a basal p<0,01);	c) 184.98 ± 18.04 (em relação a basal p<0,01);	
				<b>FAI</b>	<b>FAI</b>	
Collona et al. 2011(123)	<b>EE/DRSP</b>	<b>EE/CMA</b>				
	<b>Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses:</b>	<b>Média (DP), a) basal; b) aos 3 meses; c) aos 6 meses:</b>				



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
Kriplani et al. 2010(124) ECR	<b>EE/DRSP</b>	<b>EE/DSG</b>		a) 6.29 ± 1.52 b) 1.09 ± 0.55 (em relação a basal p<0,01); c) 0.92 ± 0.59 (em relação a basal p<0,01);	a) 6.41 ± 1.65 b) 1.23 ± 0.56 (em relação a basal p<0,01); c) 1.08 ± 0.58 (em relação a basal p<0,01);	b) <0.05
	Média ± DP (min-máx.), a) basal; b) 6 meses de tratamento; c) 3 meses pós-tratamento:	Média ± DP (min-máx.), a) basal; b) 6 meses de tratamento; c) 3 meses pós-tratamento:				
	<b>Colesterol</b>	<b>Colesterol</b>				
	a) 160.3±20.1 (126–194); b) 173.9±19.9 (139–219.6)/ aumentou 8.5% (em relação a basal p<0,05); c) 172.4±18.9 (140–208)/ aumentou 6.7 % (em relação a basal p<0,05);	a) 150.9±23.0 (101–193) b) 162.1±25.8 (98–219) / aumentou 8.5% (em relação a basal p<0,05); c)160.3±18.9 (102–199) /aumentou 6.2% (em relação a basal p<0,05);	a) 0.09 b) 0.04 c) 0.02	<b>Relação LH/FSH:</b> a) 1.3±1.4 (0.3–6.4) b) 0.9±0.7 (0.1–4.1) / redução de 34.8%	<b>Relação LH/FSH:</b> a) 1.3±0.4 (0.6–2.1) b) 1.1±0.2 (0.3–1.5) / redução de 18.7%	0.06
	<b>Triglicerídeos</b>	<b>Triglicerídeos</b>		<b>Testosterona total</b> a) 0.6±0.3(0.1–1.4); b) 0.5±0.2(0.1–0.9) / redução de 21.3% (em relação a basal p<0,05)	<b>Testosterona total</b> a) 0.6±0.2 (0.1–0.9); b) 0.6±0.2 (0.3–0.9) / aumentou 3.2%	0.049
	a) 105.6±28.8 (54–167); b)118.1±30.7 (67–190)/ aumentou 11.9% (em relação a basal p<0,05); c) 116.9±26.9 (76–184)/ aumentou 10.7% (em relação a basal p<0,05);	a) 90.8±31.0 (48–199); b)103.9±29.4 (66–186) / aumentou 14.4% (em relação a basal p<0,05); c) 103.7±27.7 (63–183) / aumentou 14.2% (em relação a basal p<0,05);	a) 0.054 b) 0.07 c) 0.07	<b>SHBG</b> a) 20±12.0 (12–62) b) 62.3±50.3 (13.1–221) / aumentou 211%	<b>SHBG</b> a) 22.5±17.2 (7.6–7) b) 60±41.0 (20–199) / aumentou 166%	0.5
	<b>LDL</b>	<b>LDL</b>				
	a) 96.7±22.5 (61–147); b) 89.6±17.8 (62–133.8)/ reduziu 7.3% (em relação a basal p<0,05); c)96.3±17.1 (70–129)/ reduziu 0.3%;	a) 94.6±17.9 (52–124); b) 100.8±16.8 (58–128) / aumentou 6.5% (em relação a basal p<0,05); c) 100.6±13.2 (70–120) / aumentou 6.3%(em relação a basal p<0,05)	a) 0.69 b) 0.008 c) 0.22			
	<b>HDL</b>	<b>HDL</b>				
	a) 44.7±7.1 (29.7–59);	a) 41.7±4.7 (33–53);				



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	b) 50.3±7.3 (40–67.1) / aumentou 12.3% (em relação a basal p<0,05); c) 48.6±6.2 (31–60) / aumentou 8.7% (em relação a basal p<0,05);	b) 44±4.4 (40–56) / aumentou 5.4% (em relação a basal p<0,05); c) 443.4±3.3 (40–51) / aumentou 3.9%;	a) 0.05 b) <0.01 c) <0.01			
	<b>DRSP/ EE</b>	<b>EE+ etonogestrel (anel vaginal)</b>		<b>DRSP/ EE</b>	<b>EE+ etonogestrel (anel vaginal)</b>	
	<b>Média (DP):</b>	<b>Média (DP):</b>		<b>Média (DP):</b>	<b>Média (DP):</b>	
	<b>Glicose de jejum</b> Basal: 4.2 (0.3) Aos 6 meses: 4.5 (0.2)	<b>Glicose de jejum</b> Basal: 4.4 (0.4) Aos 6 meses: 4.6 (0.2)		<b>Insulina em jejum, pmol/L</b> Basal: 81 (31) Aos 6 meses: 87 (16)	<b>Insulina em jejum, pmol/L</b> Basal: 78 (29) Aos 6 meses: 85 (11)	
	<b>Glicose AUC<sub>120</sub>, Mmol/L</b> Basal: 773 (174) Aos 6 meses: 776 (197)	<b>Glicose AUC<sub>120</sub>, Mmol/L</b> Basal: 846 (181) Aos 6 meses: 682 (140) (Em relação ao basal p: 0.001)		<b>Insulina AUC<sub>120</sub>, pmol/L</b> Basal: 58261 (48205) Aos 6 meses: 58247 (43392) (Em relação ao basal p: 0.015)	<b>Insulina AUC<sub>120</sub>, pmol/L</b> Basal: 59429 (50740) Aos 6 meses: 47323 (35836)	
<b>Battaglia et al. 2010(125) ECR</b>	<b>Peptídeo-C AUC<sub>120</sub>, nmol/L</b> Basal: 251 (125) Aos 6 meses: 256 (122) (Em relação ao basal p: 0.020)	<b>Peptídeo-C AUC<sub>120</sub>, nmol/L</b> Basal: 282 (84) Aos 6 meses: 212 (97)		<b>Índice insulinogênico</b> Basal: 0.11 (0.06) Aos 6 meses: 0.07 (0.05) (Em relação ao basal p: 0.028)	<b>Índice insulinogênico</b> Basal: 0.16 (0.10) Aos 6 meses: 0.10 (0.08)	0.023
	<b>Colesterol total</b> Basal: 4.3 (0.6) Aos 6 meses: 5.0 (0.6) (Em relação ao basal p: 0.036)	<b>Colesterol total</b> Basal: 4.6 (0.8) Aos 6 meses: 4.8 (1.2) (Em relação ao basal p: 0.05)		<b>LH, IU/L</b> Basal: 6.9 (5.8) Aos 6 meses: 3.5 (1.8) (Em relação ao basal p: 0.028)	<b>LH, IU/L</b> Basal: 5.6 (2.7) Aos 6 meses: 3.1 (1.7) (Em relação ao basal p: 0.031)	
	<b>LDL</b> Basal: 2.2 (0.5) Aos 6 meses: 2.4 (0.4)	<b>LDL</b> Basal: 2.5 (0.6) Aos 6 meses: 2.6 (0.6)		<b>FSH, IU/L</b> Basal: 5.5 (1.3) Aos 6 meses: 4.6 (3.0)	<b>FSH, IU/L</b> Basal: 4.3 (1.2) Aos 6 meses: 3.4 (2.1)	
	<b>HDL</b> Basal: 1.5 (0.2)	<b>HDL</b> Basal: 1.7 (0.2)		<b>Relação LH/FSH</b> Basal: 1.5 (0.8)	<b>Relação LH/FSH</b> Basal: 1.5 (0.9)	



Autor, ano	Desfechos relacionados aos parâmetros bioquímicos			Desfechos relacionados ao perfil hormonal		
	Intervenção:	Controle:	p comparação	Intervenção:	Controle:	p comparação
	Aos 6 meses: 1.9 (0.2) (Em relação ao basal p: 0.001)	Aos 6 meses: 1.9 (0.2) (Em relação ao basal p: 0.006)		Aos 6 meses: 1.0 (0.6) (Em relação ao basal p: 0.041)	Aos 6 meses: 1.0 (0.2) (Em relação ao basal p: 0.034)	
	<b>Triglicerídeos</b> Basal: 0.8 (0.4) Aos 6 meses: 1.7 (0.8) (Em relação ao basal p: 0.001)	<b>Triglicerídeos</b> Basal: 0.8 (0.3) Aos 6 meses: 1.2 (0.4) (Em relação ao basal p: 0.001)	0.023	<b>Androgênio, nmol/L</b> Basal: 12.0 (3.2) Aos 6 meses: 8.0 (2.1) (Em relação ao basal p: 0.001)	<b>Androgênio, nmol/L</b> Basal: 13.4 (3.3) Aos 6 meses: 10.3 (2.5) (Em relação ao basal p: 0.001)	0.008
	<b>AIP, mmol/l</b> Basal: -0.24 (0.20) Aos 6 meses: -0.11 (0.19) (Em relação ao basal p: 0.016)	<b>AIP, mmol/l</b> Basal: -0.28 (0.17) Aos 6 meses: -0.22 (0.17) (Em relação ao basal p: 0.022)		<b>Testosterona, nmol/L</b> Basal: 1.7 (0.7) Aos 6 meses: 1.1 (0.5) (Em relação ao basal p: 0.033)	<b>Testosterona, nmol/L</b> Basal: 1.8 (0.3) Aos 6 meses: 1.6 (0.5)	0.029
				<b>SHBG, nmol/L</b> Basal: 38 (16) Aos 6 meses: 165 (24) (Em relação ao basal p< 0.001)	<b>SHBG, nmol/L</b> Basal: 49 (11) Aos 6 meses: 157 (32) (Em relação ao basal p< 0.001)	
				<b>FAI, %</b> Basal: 5.1 (3.7) Aos 6 meses: 1.3 (1.6) (Em relação ao basal p< 0.001)	<b>FAI, %</b> Basal: 4.5 (2.3) Aos 6 meses: 1.3 (0.6) (Em relação ao basal p< 0.001)	
				<b>HOMA-IR</b> Basal: 2.1 (1.2) Aos 6 meses: 2.8 (1.1) (Em relação ao basal p< 0.041)	<b>HOMA-IR</b> Basal: 2.3 (0.9) Aos 6 meses: 2.5 (1.3)	

SOP: síndrome dos ovários policísticos; EE: etinilestradiol; CA: acetato de ciproterona; CMA: acetato de cloradinona; DRSP: drospirenona; DSG: desogestrel; ECR: ensaio clínico randomizado; CO: contraceptivos orais; SHBG: Globulina de ligação hormonal sexual, do inglês *Sex Hormone Binding Globulin*; FSH: hormônio foliculo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; b: LDL: proteína de baixa densidade de colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidade de colesterol; HOMA-IR: modelos homeostáticos para medir a resistência à insulina; FAI: índice de androgênio livre; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; AIP: índice aterogênico do plasma; AUC: área sob a curva; NS: não significativo; DP: desvio padrão; min-máx.: mínimo e máximo; NR: não reportado; p para comparação: p intervenção versus controle.

\*quando retirados os estudos de baixa qualidade ou moderado, o valor p perde significância.



**TABELA 18 – DESFECHOS DE SEGURANÇA DOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS EM PACIENTES COM SOP.**

Evento Adversos (n/N (%))	Kriplani et al. 2010(124)		
	EE 30mcg + DRSP 3mg	EE 30 mcg + DSG150mcg	p
Náusea	Em 1 mês: 3/29 (10,3) Em 3 meses: 1/29 (3,4)	Em 1 mês: 5/29 (16,7%) Em 3 meses: 3/29 (10,3)	NR
Vômito	Em 1 mês: 0	2/29 (6,7)	NR
Cefaleia	Entre 3-6 meses de tratamento (cessando ao final do tratamento): 1/29 (3,4)	0	NR
Dor abdominal:	5/29 (16,7)	6/29 (20,7)	NR
Sangramento entre ciclos:	2/30 (6,7)	2/30 (6,7) - um dos pacientes apresentou 2 episódios em 6 meses de tratamento	NR
Escape:	1/29	0	NR
Flatulência:	0	4/29 (13,8)	NR
Dor nas mamas:	2/29 (6,7)	2/29 (6,7)	

n do desfecho; N: tamanho amostral; EE: etinilestradiol; CA: acetato de ciproterona; DRSP: drospirenona; DSG: desogestrel.

**Recomendação:** deve-se rastrear a elegibilidade para os AHC, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (48). Portanto, é recomendado o uso de AHC em mulheres com SOP, de acordo com o estabelecido na seção de fármacos e esquemas de administração (**GRADE: recomendação forte a favor; qualidade da evidência: alta**).



**Questão de Pesquisa 6:** Qual a eficácia dos sensibilizadores de ação da insulina para irregularidades menstruais em mulheres com PCOS?

### 1) Estratégia de busca

#### **MEDLINE via Pubmed:**

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Metabolic Diseases"[Mesh] OR metabolic disorders OR metabolic syndrome)) AND ("Hypoglycemic Agents"[Mesh] OR Antihyperglycemic Agents OR Antidiabetic Drugs OR Antidiabetics OR insulin sensitizer)) Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis

Total: 393 referências

Data acesso 24/05/2017

#### **EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp AND [embase]/lim OR 'ovary polycystic disease' AND [embase]/lim AND ('metabolic disorder'/exp AND [embase]/lim OR 'metabolic disorder' AND [embase]/lim) AND ('insulin sensitizing agent'/exp OR 'insulin sensitizing agent' AND [embase]/lim)

Total: 380 referências

Data acesso 24/05/2017

### 2) Seleção das evidências

A busca nas bases resultou em 773 referências (393 no MEDLINE e 380 no EMBASE). Destas, 15 estavam em duplicata. Setecentos e cinquenta e oito referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Sessenta e três referências tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 50 foram excluídos no total. Os motivos de exclusão foram nove por não considerarem os sensibilizadores como intervenção e/ou controle, dois por não incluírem mulheres com SOP, um estudo por ser relato de 8 casos e um por ser uma versão antiga de uma revisão sistemática incluída. Três revisões sistemáticas e meta-análises foram



excluídas. Duas por avaliarem os sensibilizadores de insulina em desfechos de não interesse e uma de 2003 porque os estudos incluídos foram considerados em outra revisão sistemática com meta-análise mais recente que foi incluída na extração de dados.

Seis estudos foram excluídos por não avaliarem os desfechos de interesse. Três estudos foram excluídos por avaliarem a troglitazona, uma medicação retirada do mercado. Três estudos foram excluídos por compararem diferentes doses de uma mesma medicação.

Adicionais 21 estudos recuperados pela presente estratégia de busca foram excluídos, por terem sido incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises identificadas e incluídas neste relatório. Um estudo foi excluído por administrar metformina por apenas quatro dias e avaliar os desfechos em 3 meses em apenas 19 pacientes, o que não representa a prática clínica. Além disso, foram excluídos cinco estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, mas não reportaram desfechos referentes às irregularidades menstruais.

Ao final, oito estudos foram considerados elegíveis, sendo três revisões sistemáticas e meta-análises (126-128) e cinco ensaios clínicos randomizados adicionais (129-133) não considerados nas revisões sistemáticas incluídas.

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A apresentação dos dados foi realizada por tipo de estudo. As Tabelas 19 a 21 demonstram dados extraídos de três revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (126-128). A Tabela 19 apresenta as características das revisões sistemáticas avaliando os efeitos dos sensibilizadores de ação da insulina em pacientes com SOP enquanto a Tabela 20 apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela 21 apresenta os resultados das meta-análises para desfechos relacionados à menstruação.

As Tabelas 22 a 24 demonstram dados extraídos dos ensaios clínicos randomizados (129-133). A Tabela 22 apresenta as características dos estudos avaliando os efeitos dos sensibilizadores de ação da insulina em pacientes com SOP enquanto a Tabela 23 apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela 24 apresenta os desfechos relacionados à menstruação.



**TABELA 19 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N estudos (n participantes)	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Li et al. 2010 (126)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar a eficácia de metformina <i>versus</i> tiazolinedionas em mulheres com SOP	10 estudos (459 participantes)	Metformina 1500mg (2 estudos) 1700mg (7 estudos) 2550mg (1 estudo)	Roziglitazona 4mg (6 estudos) 8mg (2 estudos) Pioglitazona 30mg (1 estudo) 45mg (1 estudo)	Alto Estratégia de busca muito específica, limite inglês de idioma, sem definições de desfechos, sem especificações de unidades de medida dos desfechos, considerou como grupo controle a classe Tiazolidinedionas ao invés de separar as comparações por molécula
<b>Naderpoor et al. 2015 (127)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar o efeito da combinação de 1) metformina + mudança de estilo de vida <i>versus</i> mudança de estilo de vida; e efeito da 2) metformina <i>versus</i> estilo de vida em mulheres com SOP	1) 9 estudos 2) 4 estudos (608 participantes)	1) Metformina 1,5-2g/dia + mudança estilo de vida 2) Metformina 1,5-2g/dia	1) mudança de estilo de vida ± placebo 2) mudança de estilo de vida ± placebo	Moderado A elegibilidade foi realizada por apenas um revisor e a maioria dos estudos incluídos na revisão apresentaram alto-moderado risco de viés
<b>Tang et al. 2012 (128)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar a efetividade de agentes sensibilizadores da insulina na melhora de parâmetros reprodutivos e metabólicos em mulheres com SOP	43 estudos (1 dos 44 estudos incluídos avaliou inositol) (3709 participantes)	Metformina, pioglitazona ou roziglitazona isoladas	Placebo ou nenhum tratamento	Moderado Seleção, extração de dados e avaliação do risco de viés por dupla de revisores independentes. Apesar de relatarmos que gráfico de funil foi "aceitável", dados não foram apresentados e estudos potencialmente elegíveis não foram identificados (incluídos em outras RS abordando a mesma questão de pesquisa). Meta-análises utilizaram modelo de efeito fixo, a despeito da heterogeneidade estatística

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; ECRs: ensaios clínicos randomizados; SOP: síndrome dos ovários policísticos.





**TABELA 20 – CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES INCLUÍDAS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA.**

Autor, ano	N Intervenção	N Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Controle	Tempo de seguimento	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
<b>Li et al. 2010 (126)</b>	Total 459 (não apresentado por grupo)		NR	NR	Faixa de IMC: 31-36: n=3 estudos 22-25: n=2 estudos 26-29: n=4 estudos <25 versus >25: n= 1 estudo		3 a 6 meses	0-33% no total	
<b>Naderpoor et al. 2015 (127)</b>	259	271	Variação entre 12-39	Variação entre 12-39	>30 (exceto em 1 estudo), sendo >35 em 7 de 12 estudos	>30 (exceto em 1 estudo), sendo >35 em 7 de 12 estudos	6 meses	Intervenção (1 e 2): 71/259 (25)	Controle (1 e 2): 79/271 (29)
<b>Tang et al. 2012 (128)</b>	Total 3709 (não apresentado por grupo)		Média mínima 24,2 e máxima 32,8		58% das pacientes com IMC >30 (Mínimo 24,3; máximo 39,4) em ambos os grupos		Duração média dos estudos 19,5 semanas (variação entre 4 e 48 semanas)	NR, porém, reportou que 11 dos estudos apresentaram alto risco de viés por exclusões pós-randomização	

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como n/N (%).



**TABELA 21 – META-ANÁLISES AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS REPRODUTIVOS E SINAIS DE SOP.**

Autor, ano	Comparação	Menstruação	
		N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)
Li et al. 2010 (126)	Metformina <i>versus</i> tiazolinedionas	4 estudos (144 participantes)	<b>Menstruação em 3 meses:</b> OR: 0,72 (IC95% 0,37; 1,41), I <sup>2</sup> =0%; p=0,34
Naderpoor et al. 2015 (127)	Metformina + mudança de estilo de vida <i>versus</i> mudança de estilo de vida	3 estudos (35 participantes em cada grupo)	<b>Menstruação (Ciclos/6-12 meses):</b> DM: 1,06 (IC95% 0,30; -1,82); I <sup>2</sup> =0%; p=0,006
	Metformina <i>versus</i> estilo de vida	3 estudos (55 participantes)	<b>Menstruação (Ciclos/6-12 meses):</b> DM: -0,02 (IC95% -0,49; 0,45); I <sup>2</sup> =0%; p=0,93
Tang et al. 2012 (128)	Metformina <i>versus</i> placebo ou não tratamento	<b>Regularização da frequência:</b> 7 estudos (427 participantes)	<b>Regularização da frequência:</b> OR 1,72 (IC95% 1,14; 2,61), I <sup>2</sup> =54%; p=0,01
	Rosiglitazona <i>versus</i> placebo ou não tratamento	<b>Regularização da frequência:</b> 2 estudos (100 participantes)	<b>Regularização da frequência:</b> OR 5,59 (IC95% 2,20; 14,19), I <sup>2</sup> =12%; p=0,0003
	Pioglitazona <i>versus</i> placebo	<b>Regularização da frequência:</b> 2 estudos (70 participantes)	<b>Regularização da frequência:</b> OR 8,88 (IC95% 2,35; 33,61), I <sup>2</sup> =0%; p=0,0013

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DM: diferença de médias; OR: razão de chances (*odds ratio*).



**TABELA 22 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	ECR, aberto	Comparar a eficácia de metformina e rosiglitazona na hiperinsulinemia e hiperandrogenia,	Metformina 1500 mg/dia, n=31	Rosiglitazona 4 mg/dia, n=30	Alto: Não há descrição do sigilo da alocação, estudo aberto
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	ECR, controlado por placebo, unicêntrico	Avaliar os efeitos da metformina <i>versus</i> placebo, ambos os grupos recebendo orientações de alteração de estilo de vida, em desfechos clínicos, endócrinos e metabólicos em adolescentes com SOP e hiperinsulinemia,	Metformina 1500 mg/dia por 12 semanas, n=11	Placebo por 12 semanas, n=11	Alto: Não há descrição do sigilo da alocação, esquemas de cegamento de tipos de análise
<b>Mohiyiddeen et al. 2013 (131)</b>	ECR	Avaliar os efeitos de metformina de baixa dose <i>versus</i> rosiglitazona em desfechos clínicos, bioquímicos e de imagem em mulheres com SOP	Metformina 1000mg/dia por 3 meses, n=17	Rosiglitazona 4 mg/dia por 3 meses, n=18	Alto: sem descrição do método de sigilo de alocação, estudo aberto, não há descrição do tipo de análise realizada e não há relato do número de pacientes considerados nas análises. Os testes de hipóteses foram aplicados apenas para as variações intra-grupos e não entre os grupos
<b>Romero e Del Bono, 2004 (132)</b>	ECR	Avaliar o efeito de sensibilizadores de insulina sensibilizadores em mulheres com SOP pré-menopausa (15 a 36 anos de idade), com ou sem resistência à insulina	Metformina (1,5 ou 2g/dia), entre 6 e 32 semanas	Rosiglitazona (4 ou 8 mg/dia), entre 6 e 32 semanas	Alto: Não há descrição do sigilo da alocação, esquemas de cegamento de tipos de análise
<b>Shahebrahimi et al. 2016 (133)</b>	ECR unicêntrico, estratificado por idade, peso, presença de hirsutismo e história de disfunção menstrual	Comparar os efeitos do tratamento com metformina <i>versus</i> pioglitazona em pacientes com SOP (critérios de Rotterdam)	Metformina 500mg 3x/dia durante 3 meses, n=28 participantes	Pioglitazona 30mg/dia durante 3 meses, n=28 participantes	Alto: não há descrição sobre randomização, sigilo da alocação, cegamento de pacientes, investigadores, avaliadores de desfecho, e tipos de análises

ECR: ensaio clínico randomizado; n: número de participantes; SOP: síndrome dos ovários policísticos.



**TABELA 23 – CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES INCLUÍDAS NOS ESTUDOS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA.**

Autor, ano	N Intervenção	N Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Controle	Tempo de seguimento	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	Metformina n=31	Rosiglitazona n=30	22,81 (4,52)	23,20 (3,36)	27,66 (5,44)	26,94 (5,24)	12 meses	4/31 (13)	5/30(17)
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	Metformina n=11	Placebo n=11	16,07 (0,97)	16,08 (1,39)	33,6 (5,6)	30,81 (3,0)	3 meses	Ambos os grupos: 1/22 (5)	
<b>Mohiyiddeen et al. 2013 (131)</b>	Metformina n=17	Rosiglitazona n=18	29,0 (1,0)	30,0 (0,9)	29,1 (1,0)	29,7 (1,0)	3 meses	Ambos os grupos: 5/40 (12,5)	
<b>Romero e Del Bono, 2004 (132)</b>	Metformina n=20	Rosiglitazona n=20	24,3 (2,1)	25,8 (1,2)	NR	NR	NR	4/20 (20)	7/20 (35)
<b>Shahebrahimi et al. 2016 (133)</b>	Metformina, n=28	Pioglitazona n=28	27,5 (3,68)	27,57 (5,91)	27,71 (4,36)	28,28 (4,49)	3 meses após início do tratamento	De acordo com os denominadores das proporções finais, não houve perda de seguimento	

n: número de participantes; IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



**TABELA 24 – EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS REPRODUTIVOS E SINAIS DE SOP.**

Autor, ano	Menstruação		p para a comparação
	Intervenção	Controle	
Ahmad et al. 2008 (129)	Menstruação regular: 3 meses: 14/31 (45) 6 meses: 28/31 (90) 12 meses: 30/31 (96)	Menstruação regular: 3 meses: 10/30 (33) 6 meses: 18/30 (60) 12 meses: 28/30 (90)	NR
Bridger et al. 2006 (130)	Retorno menstruação: 10/11 (91)	Retorno menstruação: 4/11 (36)	NR
Mohiyiddeen et al. 2013 (131)	Melhora na menstruação: 11/14 (78,6)	Melhora na menstruação: 7/14 (50)	p=0,24
Romero e Del Bono, 2004 (132)	Recuperação da menstruação normal (pelo menos 3 ciclos consecutivos): 15/16 (93,8)	Recuperação da menstruação normal (pelo menos 3 ciclos consecutivos): 11/13 (85)	NR
Shahebrahimi et al. 2016 (133)	Oligomenoreia: 13/28 (46,4) Amenorreia: 0	Oligomenoreia: 11/28 (39,3) Amenorreia: 1/28 (3,6)	Oligomenoreia: p=0,525 Amenorreia: NR

NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como n/N (%).

**RECOMENDAÇÃO:** As evidências atuais indicam que a metformina, em paralelo com suas ações metabólicas que melhoram a sensibilidade à ação da insulina, pode reduzir a secreção de androgênios pelos ovários e melhorar ou restaurar a ciclicidade menstrual (49-51). Os efeitos são mais evidentes se associados à medidas de alterações de estilo de vida (50). Assim, a metformina é recomendada como agente sensibilizador da ação da insulina para o tratamento de segunda linha das irregularidades menstruais em mulheres com SOP que apresentem alterações metabólicas e distúrbio menstrual, e nas quais as mudanças de estilo de vida tenham falhado em restaurar o padrão cíclico das menstruações. **(GRADE: recomendação forte a favor; qualidade da evidência: moderada)** A metformina é segura, não é contraceptiva e pode induzir ciclos ovulatórios. Portanto, é recomendável garantir a contracepção para pacientes com SOP e em uso de metformina, mas que não desejam gestar.



**Questão de Pesquisa 7:** Qual é o antiandrogênico mais eficiente (eficaz e seguro) para o tratamento de hiperandrogenismo em mulheres com PCOS?

**1) Estratégia de busca**

**MEDLINE via Pubmed:**

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Hyperandrogenism"[Mesh] OR hyperandrogenism)) AND (((("Nonsteroidal Anti-Androgens"[Mesh] OR Nonsteroidal Anti-Androgens OR steroidal Anti-Androgens)) OR ((cyproterone acetate OR spironolactone OR flutamide OR finasteride)))

Total: 120 referências

Data de acesso: 29/07/2017

**EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('hyperandrogenism'/exp OR 'hyperandrogenism') AND 'antiandrogen'/exp/mj AND [embase]/lim

Total: 269 referências

Data de acesso: 03/08/2017

**2) Seleção das evidências**

A busca nas bases de dados resultou em 389 referências (120 no MEDLINE e 269 no EMBASE). Após a remoção das referências duplicadas, 340 citações foram avaliadas por meio da leitura de título e resumo. Quarenta e duas citações tiveram seus textos avaliados na íntegra, sendo 21 excluídos nessa etapa por serem série de casos, carta ao editor, resumos de congressos que não permitiram a extração de dados de interesse ou por não apresentar desfechos de interesse ou por não avaliarem a intervenção em população com pelo menos um terço de pacientes com SOP. Ao final, dez estudos foram considerados elegíveis para responder a questão de pesquisa, sendo nove estudos primários e uma revisão sistemática com meta-análise (que não envolveu os estudos primários aqui apresentados) (52, 60, 134-141).



### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A descrição sumária dos estudos primários avaliando antiandrogênios em mulheres com SOP encontra-se na Tabela 25. A Tabela 26 apresenta as características dos participantes nos estudos enquanto a Tabela 27 apresenta os desfechos de interesse. A Tabela 28 apresenta as comparações envolvidas na revisão sistemática. A Tabela 29 apresenta os resultados das meta-análises.



**TABELA 25 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS QUE AVALIARAM ANTIANDROGÊNIOS EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População	Detalhes Intervenção	Detalhes Controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
<b>Carmina e Lobo, 2002 (134)</b>	ECR	Avaliar o efeito de 4 diferentes antiandrógenos em mulheres com hiperandrogenismo (predominantemente com SOP) na melhora da acne	1) Flutamida 205 mg/dia 2) Finasterida 5 mg/dia	3) Acetato de ciproterona 2mg + EE 35µg 4) Acetato de ciproterona (alta dose) 50mg do dia 5 ao dia 15 com adição de EE 25µg do dia 5 ao dia 25, em regime sequencial reverso	Durante 1 ano de tratamento	Alto Não há descrição do sigilo da alocação, sem esquema de cegamento
<b>Falsetti et al. 1997 (resumo) (135)</b>	ECR	Avaliar tratamento do hirsutismo com finasterida vs flutamida em pacientes com SOP	Finasterida 5mg/dia durante 6 meses	Flutamida 250mg 2x/dia durante 6 meses	Durante 6 meses de tratamento	Alto Não há descrições sobre randomização, número de pacientes, sigilo da alocação, cegamento, perdas e mensuração dos desfechos
<b>Ibanez et al. 2003 (136)</b>	ECR cross-over. Apenas dados do primeiro período de tratamento estão apresentados	Avaliar os efeitos do tratamento com flutamida + metformina na resistência à insulina e composição corporal em adolescentes não obesas com SOP	Flutamida 125mg/dia + metformina 1275mg/dia durante 9 meses	Não tratamento durante 3 meses	Durante 3 meses de tratamento	Alto Não há descrições sobre randomização, sigilo da alocação. Estudo aberto. Não apresentou valores objetivos do desfecho de interesse desta questão
<b>Leelaphiwat et al. 2014 (52)</b>	ECR em blocos, com alocação sigilosa	Avaliar os efeitos do tratamento com EE + desogestrel + espironolactona vs etinilestradiol + acetato de ciproterona em pacientes com SOP	EE 30mcg + desogestrel 150mcg + espironolactona 25mg por dia durante 3 ciclos de 21 dias	EE 35mcg + acetato de ciproterona 2mg por dia durante 3 ciclos de 21 dias	Durante 3 meses de tratamento	Moderado-baixo Estudo de pequeno porte e aberto
<b>Luque-Ramírez et al. 2007 (137)</b>	ECR com alocação sigilosa	Avaliar os efeitos do tratamento com EE + acetato de ciproterona vs metformina em desfechos metabólicos de pacientes com SOP	EE 35µg+ acetato de ciproterona 2mg por dia (ciclo de 21 comprimidos com princípio ativo + 7 com placebo) durante 24 semanas	Metformina 425mg 2x/dia na primeira semana e 850mg 2x/dia nas semanas seguintes durante 24 semanas	Durante 24 semanas de tratamento	Alto Estudo de pequeno porte, aberto, e com alta proporção de exclusão pós-randomização no grupo controle
<b>Mazza et al. 2014 (138)</b>	ECR	Avaliar os efeitos do tratamento com metformina vs metformina + espironolactona em pacientes com SOP com sobrepeso ou obesidade	Metformina 425mg 2x/dia na primeira semana e 850mg 2x/dia nas semanas seguintes + dieta	Metformina 425mg 2x/dia na primeira semana e 850mg 2x/dia nas semanas seguintes + espironolactona 25mg/dia +	Durante 6 meses de tratamento	Alto Não descreveu sigilo da alocação, estudo aberto





Autor, ano	Desenho do estudo	População	Detalhes Intervenção	Detalhes Controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
			hipocalórica (1300 kcal) durante 6 meses	dieta hipocalórica (1300 kcal) durante 6 meses		
<b>Spritzer et al. 2000 (139)</b>	ECR	Avaliar a eficácia de acetato de ciproterona + EE vs espironolactona em pacientes com SOP + hirsutismo ou hirsutismo idiopático. Dados estão apresentados apenas para o estrato de pacientes com SOP	Espironolactona 200mg/dia, 20 dias por mês durante 1 ano	Acetato de ciproterona 50mg/dia durante 20 dias + EE 35µg/dia concomitante aos últimos 10 dias de ciproterona, por 1 ano	Durante 12 meses de tratamento	Alto Alocação sequencial dos tratamentos, sem sigilo da alocação, estudo aberto
<b>Wong et al. 2005 (140)</b>	ECR	Comparar a eficácia da espironolactona versus finasterida no hirsutismo em mulheres predominantemente com SOP. Dados apresentados em conjunto para pacientes com e sem SOP	Espironolactona 100mg/dia durante 6 meses	Finasterida 5mg/dia durante 6 meses	Dados apresentados em 3 e 6 meses	Alto Não há descrição do método de randomização e sigilo da alocação. A maioria dos dados de desfecho é apresentado em forma de gráfico, não permitindo extrair a medida quantitativa
<b>Wu et al. 2008 (60)</b>	ECR	Avaliar os efeitos do tratamento com EE + acetato de ciproterona vs EE+ acetato de ciproterona + metformina vs metformina em desfechos metabólicos e endócrinos de pacientes com SOP com e sem obesidade	1) EE 35µg + acetato de ciproterona 2mg por dia (ciclo de 21 dias por mês) durante 3 meses 2) Metformina 500mg 3x/dia durante 3 meses	EE 35µg + acetato de ciproterona 2mg por dia (ciclo de 21 dias por mês) + metformina 500mg 3x/dia durante 3 meses	Durante 3 meses de tratamento	Alto Não descreveu sigilo da alocação, estudo aberto

ECR: ensaio clínico randomizado; SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; EE: etinilestradiol.



**TABELA 26 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES NOS ESTUDOS PRIMÁRIOS QUE AVALIARAM ANTIANDROGÊNIOS EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC intervenção	IMC Controle	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
<b>Carmina e Lobo, 2002 (134)</b>	1) Flutamina: 12 2) Finasterida: 12	3) Acetato ciproterona + EE: 12 4) Acetato ciproterona alta dose: 12	Toda a coorte: 24 (1)		Toda a coorte: 24,2 (1)		0	0
<b>Falsetti et al. 1997 (resumo) (135)</b>	44 pacientes no total. Não reportado n em cada grupos		NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Ibanez et al. 2003 (136)</b>	16	14	Toda a coorte: média 15,8 (0,3), mínimo 13,6; máximo 18,6		21,7 (0,5)	21,8 (0,4)	NR	NR
<b>Leelaphiwat et al. 2014 (52)</b>	18	18	26,29 (4,04)	26,94 (6,87)	27,15 (6,37)	22,96 (5,35)	1 exclusão das análises por apendicectomia de urgência	1 exclusão por cefaleia, 1 perda de seguimento
<b>Luque-Ramirez et al. 2007 (137)</b>	15	19	23,4 (5,6)	25,1 (6,6)	29,2 (5,7)	30,5 (6,9)	0	7 exclusões após randomização (3 violações de protocolo, 2 eventos adverso GI, 1 gestação, 1 perda de seguimento)
<b>Mazza et al. 2014 (138)</b>	28	28	23,3 (4,2)	23,1 (3,8)	31,1 (5,0)	32,8 (5,6)	2	2
<b>Spritzer et al. 2000 (139)</b>	10 com SOP	9 com SOP	Toda a corte: 22 (69) anos		Toda a coorte: 24 (65)		2 no total (não descrito de qual grupo experimental ou estrato)	
<b>Wong et al. 2005 (140)</b>	5 (4 com SOP)	9 (7 com SOP)	33,4 (1,3) anos	29,3 (3,1) anos	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC intervenção	IMC Controle	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
<b>Wu et al. 2008 (60)</b>	1) n=20 (8 obesas, 12 não obesas) 2) n=20 (8 obesas, 12 não obesas)	20 (9 obesas, 11 não obesas)	1) Obesas: 25,0 (4,3) Não obesas: 26,1 (4,6), de 19 pacientes 2) Obesas: 25,6 (3,6) Não obesas: 25,6 (4,2), de 18 pacientes	Obesas: 24,5 (2,4) Não obesas: 25,8 (4,0), de 16 pacientes	1) Obesas: 25,3 (0,8) Não obesas: 21,4 (1,6), de 19 pacientes 2) Obesas: 25,6 (0,6) Não obesas: 21,5 (1,8), de 18 pacientes	Obesas: 25,2 (1,0) Não obesas: 21,6 (1,4), de 16 pacientes	1) 1 por aumento de peso 2) 2, motivos não reportados	4 por EA GI de moderada intensidade

N: número de pacientes; SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos; IMC: Índice de massa corporal; EE: etinilestradiol; NR: não reportado. Quando não especificado dados foram apresentados em média (desvio-padrão).



**TABELA 27 – DESFECHOS APRESENTADOS NOS ESTUDOS PRIMÁRIOS QUE AVALIARAM ANTIANDROGÊNIOS EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Desfecho intervenção	Desfecho controle	p para comparação	Desfecho segurança Intervenção	Desfecho segurança Controle	p para comparação
<b>Carmina e Lobo, 2002 (134)</b>	Redução do Score de Cooke para acne: 1) -59% (4) 2) -36% (2) Proporção de pacientes que reduziu o score de Cook a <6: 1) 9/12 (75%) 2) 4/12 (33%)	Redução do Score de Cooke para acne: 3) - 70% (5) 4) -77% (4) Proporção de pacientes que reduziu o score de Cook a <6: 3) 10/12 (83%) 4) 11/12 (92%)	Redução do Score de Cooke: 3) versus 4) = p>0,05 3) versus 1) = p>0,05 2) versus 1) = p<0,05 3) versus 1) = p<0,05 4) versus 1) = p<0,05 Proporção de pacientes que reduziu o score de Cook a <6: NR	Não ocorreram EAs em nenhum dos grupos. A flutamina e a finasterida não alteraram o padrão menstrual	Não ocorreram EAs em nenhum dos grupos	NA
<b>Falsetti et al. 1997 (resumo) (135)</b>	Escore FG: redução de 25% Diâmetro do pelo: redução de 16-25%	Escore FG: redução de 20% Diâmetro do pelo: redução de 15,3-22%	NR	Não foram observados EAs importantes ou alteração nos parâmetros hematoquímicos em ambos os grupos		NR
<b>Ibanez et al. 2003 (136)</b>	Redução Escore FG em relação ao basal em 3 meses: p<0,0001	NR		NR	NR	NA
<b>Leelaphiwat et al. 2014 (52)</b>	Escore global de acne: 6,94 (3,47) (p<0,01 para comparação intragrupo) Escore FG: 4,07 (1,91)	Escore global de acne: 8,13 (6,09) (p<0,01 para comparação intragrupo) Escore FG: 4,92 (2,53) (p<0,05 para comparação intragrupo)	NR	Aumento de peso: 5/17 (29,4) Cefaléia: 5/17 (29,4) Engurgitação mamária: 5/17 (29,4) Tontura: 4/17 (23,5) Vômitos: 0	Aumento de peso: 7/16 (43,0) Cefaléia: 4/16 (25,0) Engurgitação mamária: 3/16 (18,8) Tontura: 3/16 (18,8) Vômitos: 1/16 (6,3)	Não significativa
<b>Luque-Ramirez et al. 2007 (137)</b>	NR (dado apresentado apenas como figura)	NR (dado apresentado apenas como figura)	Escore FG: p<0,05	Não houve diferença entre os grupos na frequência de intolerância a glicose ou dislipidemia		Não significativa
<b>Mazza et al. 2014 (138)</b>	Escore FG: 10,7 (4,9)	Escore FG: 11,0 (5,0)	Escore FG: NS	NR	NR	NA
<b>Spritzer et al. 2000 (139)</b>	Em 12 meses: Escore FG: 16 (1) LH (IU/L): 6,03 (0,77)	Em 12 meses: Escore FG: 12 (1) LH (IU/L): 2,01 (0,75)	FG: p=0,009 LH: p<0,05	Sangramento durante ciclo: 4/10 (40) Oligomenorreia: 0	Sangramento durante ciclo: 0 Oligomenorreia: 2/9 (22,2)	NR



Autor, ano	Desfecho intervenção	Desfecho controle	p para comparação	Desfecho segurança Intervenção	Desfecho segurança Controle	p para comparação
<b>Wong et al. 2005 (140)</b>	Escore FG (redução em relação ao basal): 3 meses: -1,2 (0,4) 6 meses: -2,56 (0,7)	Escore FG (redução em relação ao basal): 3 meses: -1,2 (0,2) 6 meses: -2,1 (0,4)	3 meses: p>0,05 6 meses: p< 0,05	NR	NR	NA
<b>Wu et al. 2008 (60)</b>	Escore FG: 1) Obesas: 6,8 (1,3), p<0,05 em relação ao basal Não obesas: 6,9 (1,1), p<0,05 em relação ao basal 2) Obesas: 7,7 (1,2) Não obesas: 7,4 (2,0)	Escore FG: Obesas: 6,4 (0,8), p<0,05 em relação ao basal Não obesas: 6,7 (1,2), p<0,05 em relação ao basal	NR	1) 1 aumento de peso 2) EA GI leve a moderado, sem necessidade de descontinuação	4 EA GI de moderada intensidade com descontinuação do estudo	NR

FG: Ferriman-Gallwey; LH: hormônio luteinizante; EA: evento adverso; NR: não reportado; NA: não se aplica; GI: gastrointestinal. Quando não especificado dados foram apresentados em média (desvio-padrão) ou n/N(%).



**TABELA 28 – CARACTERÍSTICAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA AVALIANDO ANTIANDROGÊNIOS EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Comparações avaliadas	Tempo de seguimento	Risco de viés
Van Zuuren et al. 2015 (141)	Revisão sistemática (Cochrane) com meta-análise	Avaliar diversas intervenções no hirsutismo em população não necessariamente com SOP	1) EE 35µg + AC 2mg versus EE 30µ + drospiridona 3mg	1) 12 meses	Baixo
			2) EE 35µg + AC 2mg versus EE 30µ + desogestrel 0,15mg	2) 12-24 meses	
			3) EE 35µg + AC 2mg versus EE 50µ + desogestrel 0,15mg	3) 24 meses	
			4) Flutamida 250mg 2x dia versus placebo	4) 6-12 meses	
			5) Flutamida 250mg 1-2x dia versus espironolactona 100mg 1x dia	5) 6-9 meses	
			6) Espironolactona 100mg dia versus placebo	6) 6meses	
			7) Finasterida 5-7,5mg 1x dia versus placebo	7) 6-9 meses	
			8) Finasterida 2,5mg 1x dia versus finasterida 5mg 1x dia	8) 6-12 meses	
			9) Finasterida 2,5mg 1x dia versus finasterida 7,5mg 1x dia	9) 6 meses	
			10) Finasterida 5,0mg 1x dia versus finasterida 7,5mg 1x dia	10) 6 meses	
			11) Finasterida 2,5mg 1x dia versus finasterida 2,5mg a cada 3 dias	11) 10 meses	

EE: etinilestradiol.



**TABELA 29– DESFECHOS APRESENTADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA AVALIANDO ANTIANDROGÊNIOS EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Total de estudos na comparação	Melhora do hirsutismo relatada pelo paciente	Redução no score Ferriman-Gallwey	Proporção de pacientes que relataram evento adverso	Alterações no IMC
Van Zuuren et al. 2015 (141)	1) 2	1) NR	1) DM=0,0 (IC95% -0,45; 0,45); total de 1 estudo, I <sup>2</sup> =NA, p=1,0	1) RR=1,02 (IC95% 0,15; 6,98); 1 estudo, 100 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p=0,99	1) DM=-0,70 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -2,72; 1,32); total de 1 estudo, I <sup>2</sup> =NA, p=0,50
	2) 4	2) NR	2) DM=-1,84 (IC95% -3,86; 0,18); total de 3 estudos, NR, I <sup>2</sup> =45%; p=0,07	2) RR=0,41 (IC95% 0,08; 2,05); total de 1 estudo, 100 participantes; I <sup>2</sup> =NA; p=0,28	2) DM=-0,14 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -2,44; 2,16); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,90
	3) 1	3) NR	3) Escore de Lorenzo: DM= -1,30 (IC95% -7,87; 5,27); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,70	3) NR	3) NR
	4) 2	4) RR=17,0 (IC95% 1,11; 259,87); total de um estudo; total de 20 pacientes; I <sup>2</sup> =NA, p=0,04	4) DM=-7,60 (IC95% -10,53; -4,67); total de um estudo, I <sup>2</sup> =NA, p<0,001	4) RR=9,00 (IC95% 0,52; 156,91); total de 1 estudo, 40 participantes, I <sup>2</sup> =NA; p= 0,13	4) DM=-2,00 kg/m <sup>2</sup> (IC95%: -3,83; -0,17); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,03
	5) 2	5) RR=2,00 (IC95% 0,88; 4,54); total de 1 estudo, 20 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p=0,10	5) DM=-1,90 (IC95% -5,01; 1,21); total de 1 estudo, 20 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p=0,23	5) RR=0,40 (IC95% 0,10; 1,60); total de 1 estudo, 20 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p=0,20	5) NR
	6) 1	6) RR=9,00 (IC95% 0,55; 147,95); total de 1 estudo, 20 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p=0,12	6) DM=-7,69 (IC95% -10,12; -5,26); total de 1 estudo, 20 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p<0,001	6) RR=5,00 (IC95%: 0,70; 35,50); total de 1 estudo, 20 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p=0,11	6) NR
	7) 3	7) RR=2,06 (IC95% 0,99; 4,29); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,05	7) DM=-5,73 (IC95% -6,87; -4,58); total de 3 estudos, NR, I <sup>2</sup> = 0%, p<0,001	7) RR=1,13 (IC95%: 0,48; 2,67); total de 3 estudos, NR, I <sup>2</sup> =18%, p=0,78	7) DM=-1,30 kg/m <sup>2</sup> (IC95%: -2,96; 0,36); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,12
	8) 2	8) Escala de Likert: DM=-0,10 (IC95% -0,42; 0,22); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,55	8) DM=-0,20 (IC95% -0,52; 0,12); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,23	8) RR=0,39 (IC95%: 0,16; 0,96); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,04	8) DM=2,20 kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 0,64; 3,76); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,006
	9) 1	9) Escala de Likert: DM=-0,70 (IC95% -0,97; -0,43); total de 1 estudo, 45 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p<0,001	9) DM=11,00% (IC 95%: 8,54; 13,46); total de 1 estudo, 45 participantes, I <sup>2</sup> =NA, p<0,001	9) NR	9) NR
	10) 1	10) Escala de Likert: DM=-0,60 (IC95% -0,83; -0,37); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p<0,001	10) DM=2,7 (IC95% 2,47; 2,93); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p<0,001	10) NR	10) NR
	11) 1	11) RR=1,07 (IC95% 0,79; 1,44); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,68	11) DM=-1,59 (IC95% -2,86; -0,32); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,01	11) RR=3,00 (IC95%: 0,13; 69,31); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,49	11) DM=0,10 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,53; 1,73); total de 1 estudo, NR, I <sup>2</sup> =NA, p=0,90

NR: não reportado; DM: diferença de médias; IC95%: intervalo de confiança de 95%; I<sup>2</sup>: estatística de Higgins para heterogeneidade; RR: risco relativo; NA: não se aplica



**RECOMENDAÇÃO:** Caso haja contraindicação de AHC, recomenda-se associar o antiandrogênico com a metformina, nas pacientes com distúrbios metabólicos. **(GRADE: recomendação condicional a favor; qualidade da evidência: moderada).** O antiandrogênico de escolha é o acetato de ciproterona, pois é o único que apresenta indicação para SOP em bula (54).





**Questão de Pesquisa 8:** Qual o risco/prevalência de eventos cardiovasculares maiores em mulheres com SOP?

### 1) Estratégia de busca

#### **MEDLINE via Pubmed:**

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR Cardiovascular Disease OR major cardiovascular events OR major cardiovascular outcomes))) AND ("Risk Factors"[Mesh] OR risk factor OR prognostic factor)

Total: 842 referências

Data de acesso: 15/05/2017

#### **EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND ('risk factor'/exp OR 'risk factor') AND 'cardiovascular disease'/exp/mj AND [embase]/lim

Total: 291 referências

Data de acesso: 15/05/2017

### 2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 1133 referências (842 no MEDLINE e 291 no EMBASE). Destas, 94 estavam duplicadas. Um mil e trinta e nove referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Vinte e nove citações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 15 foram excluídos nessa etapa. Os motivos da exclusão foram: cinco revisões narrativas/cartas ao editor; uma revisão sistemática que calculou a meta-análise considerando desfechos cardiovasculares distintos e que incluiu estudos que não consideraram apenas mulheres com SOP; um estudo foi retirado na base MEDLINE, pois os autores não foram capazes de reproduzir novamente os resultados; dois estudos avaliaram marcadores bioquímicos de risco cardiovascular em vez de eventos clínicos; seis estudos avaliaram o risco de eventos cardiovasculares em mulheres sem a condição SOP de interesse ou



incluindo populações com e sem SOP, sem apresentarem os desfechos de acordo com a subpopulação.

Quatorze citações referentes à 11 estudos foram incluídos (78-85, 87-89, 142-144). Um destes foi localizado por meio de busca manual (143). O estudo que avaliou eventos cardiovasculares em população dinamarquesa foi publicado em três relatos: dois resumos de congresso apresentando desfechos infarto agudo do miocárdio (142) e eventos tromboembólicos (89) enquanto a terceira publicação, no formato de artigo completo, apresentou desfecho AVC isquêmico (143). Essas três publicações foram apresentadas separadamente.

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 30. As características dos participantes dos estudos encontram-se na Tabela 31. Os dados de risco/prevalência de eventos cardiovasculares encontram-se na Tabela 32. Os estudos foram agrupados de acordo com o desfecho cardiovascular investigado pelo estudo.



**TABELA 30 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS QUE AVALIARAM O RISCO/PREVALÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM POPULAÇÃO COM SOP, AGRUPADOS DE ACORDO COM O DESFECHO CARDIOVASCULAR AVALIADOS.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N grupo SOP	N grupo controle	Critério Diagnóstico SOP	Tempo de seguimento	Risco de viés
<b>Estudos que avaliaram desfechos cardiovasculares compostos</b>							
<b>Iftikhar et al. 2012 (78)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	Avaliar a incidência de eventos cardiovasculares em mulheres com SOP vs controles sem SOP	309 mulheres com SOP entre 18-40 anos	343 pacientes sem SOP, pareadas por idade e ano da primeira consulta (e inclusão na base de dados) atendidas na mesma instituição (Olmsted County, US), relação 1:1 a 1:3. Não foi possível encontrar controle para 115 mulheres com SOP	Critérios de Rotterdam	Média de 23,7 anos. Pacientes foram incluídas 1966 e 1988, acompanhadas por pelo menos 5 anos, até 2007	Moderado-baixo: grupo controle foi selecionado da mesma população e pareado para variáveis importantes, no entanto, o último seguimento do estudo foi realizado por meio de questionários enviados e menos de 50% dos questionários foram retornados
<b>Mani et al. 2013 (79)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	Avaliar a prevalência e incidência de DM2 e DCV em mulheres com SOP >16 anos em Leicester, Leicestershire e Rutland, UK	2301 mulheres com SOP	Dados disponíveis do <i>National Health Survey for England</i> para a população feminina. Tamanho da amostra não reportado	Registro retrospectivo de 2301 mulheres com SOP, diagnosticadas com base em critérios utilizados na época do registro em uma base de dados inglesa (entre 1988 e 2009), sendo que 82,6% das pacientes foram diagnosticadas por um endocrinologista sênior	20 anos (12.000 pessoas/ano)	Moderado: Não foi descrito como foi a seleção dos controles e se, além da estratificação por idade, houve alguma forma de controle de outras co-variáveis
<b>Merz et al. 2016 (80)</b>	Estudo observacional de coorte, prospectivo, multicêntrico	Avaliar o risco de DAC angiográfica e mortalidade CV em mulheres com achados clínicos de SOP pós-menopausa	25	270	Auto-relato. Achados clínicos de SOP por critério NIH 1990 e critérios do <i>European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine</i> de 2003	9,3 anos (IIQ 8,4 - 10,3)	Moderado: não há como garantir que a população incluída tinha SOP. As estimativas quantitativas das análises ajustadas não foram relatadas; apenas informado que manteve a mesma tendência das análises brutas
<b>Schmidt et al. 2011 (81)</b>	Estudo observacional de coorte prospectivo	Avaliar a prevalência de eventos CV entre mulheres pós-menopausa com SOP vs controles sem SOP	35 mulheres com SOP	120 controles selecionados aleatoriamente da base de dados do estudo <i>Göteborg World Health Organization (WHO) monitoring of trends</i>	Critérios de Rotterdam	Até 21 anos. Estudo iniciou em 1987 e finalizou em 2008	Moderado-baixo: grupo controle foi selecionado da mesma população e pareado para variáveis importantes, no



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N grupo SOP	N grupo controle	Critério Diagnóstico SOP	Tempo de seguimento	Risco de viés
				<i>and determinants for cardiovascular disease (MONICA), e pareadas (relação 1:4) por idade, IMC e peso</i>			entanto, houve perdas de seguimento
<b>Wild et al. 2000 (82, 83)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	Avaliar a prevalência de doença cardiovascular em mulheres com SOP	319 mulheres com SOP diagnosticadas antes de 1979, registradas em uma base de dados inglesa	1060 controles pareados (relação 1:3) por idade, derivadas do mesmo local de atendimento das mulheres com SOP	Evidência histopatológica, porém 9% das pacientes foram diagnosticadas por critérios clínicos apenas	Média 31 meses (mín 15, máx 47 anos), 45% das pacientes foram acompanhadas por 30-34 anos	Moderado: Das 1028 mulheres com SOP registradas na base de dados, apenas as 319 com dados completos foram incluídas no estudo. O último seguimento foi realizado prospectivamente com as sobreviventes que aceitaram participar das avaliações. Análises ajustadas para IMC
<b>Estudos que avaliaram desfechos Tromboembólicos</b>							
<b>Bird et al. 2013 (87)</b>	Estudo observacional de coorte	Avaliar a associação de TEV em mulheres com SOP usuárias ou não de ACO. As análises são representativas da população norte-americana	População SOP + ACO: 43.506; População SOP sem ACO: 28.820	População sem SOP + ACO: 43.506; População sem SOP: 115.152 de uma amostra aleatória de 2 milhões de mulheres	População SOP + ACO: (CID-9-CM)	O período analisado foi de 8 anos	Moderado: autores relatam inacurácia diagnóstica de SOP e dados faltantes de variáveis importantes de confundimento



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N grupo SOP	N grupo controle	Critério Diagnóstico SOP	Tempo de seguimento	Risco de viés
<b>Thranov et al. 2014 (89)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	Avaliar a associação de TEV e SOP, e avaliar a influência da obesidade e o uso de ACO nesta associação. Trata-se de uma análise de coorte histórica nacional dinamarquesa (11.332.675 observações-ano), identificando os casos de trombose (n=4.184) e destes, participantes com SOP (n=54) e não SOP (n=4.130)	54	4.130	NR	Período analisado foi de 11 anos	Alto: Não há descrição adequada de critérios diagnósticos de SOP na população; não há descrição adequada de variáveis de base e as análises ajustadas consideraram poucas variáveis confundidoras /modificadoras de efeito
<b>Okoroh et al. 2012 (88)</b>	Estudo observacional transversal	Avaliar a prevalência de TEV em mulheres com e sem SOP e a associação entre SOP e TEV	192.936 mulheres com SOP	11.978.894 mulheres sem SOP	CID-9-CM	O período analisado foi de 5 anos	Baixo risco



---

Estudos que avaliaram Doença Arterial Coronariana / Infarto Agudo do Miocárdio

---

<b>Cibula et al. 2000 (84)</b>	Estudo observacional transversal	Avaliar a prevalência DM2, HAS, DAC e fatores de risco relacionados a essas doenças em mulheres na perimenopausa com histórico de tratamento de SOP. As informações foram obtidas por meio da aplicação de um questionário estruturado e visitas prospectivas de coleta de dados antropométricos e bioquímicos	28 mulheres	752 controles pareados por idade, obtidas de uma amostra aleatória representativa da população Checa	Mulheres submetidas à ressecção de ovário, que apresentavam oligomenorreia ou amenorreia, hirsutismo, infertilidade anovulatória ou aparência ovariana típica	NR	Alto: Perdas de seguimento significantes no grupo controle, análises não ajustadas, sem acurácia diagnóstica de SOP
<b>Dahlgren et al. 1992 (85)</b>	Estudo observacional prospectivo coorte	Avaliar por meio de um modelo de fator de risco (construído por população independente da amostra do estudo) em qual extensão as características hormonais e metabólicas poderiam influenciar na ocorrência de IAM em mulheres com SOP	33 mulheres com SOP	132 mulheres controle, pareadas por idade	Baseado em achados histológicos de morfologia ovariana	NR	Alto: variáveis importantes não foram relatadas, como IMC; as perdas de seguimento foram muito significantes, dados também coletados por auto-relato

---



<b>Lidegaard et al. 2016 (142)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	Avaliar o risco de eventos cardiovasculares em população com SOP e avaliar como a obesidade influencia no risco. Trata-se de uma análise de coorte histórica nacional dinamarquesa	11.332.675 pessoas-ano avaliadas, no entanto, não foi descrito número de mulheres com e sem SOP	Vide célula à esquerda	NR	11 anos	Alto: Não há descrição adequada de critérios diagnósticos de SOP na população; não há descrição adequada de variáveis de base e as análises ajustadas consideraram poucas variáveis confundidoras /modificadoras de efeito; resumo de congresso
<b>Estudo que avaliou AVC isquêmico</b>							
<b>Matthesen et al. 2015 (143)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectivo	Avaliar risco de AVC isquêmico em mulheres em idade fértil com SOP, e avaliar a influência de obesidade e contraceptivos hormonais no risco. Foram incluídas mulheres dinamarquesas registradas na base de dados entre 2001 e 2012. Foram excluídas mulheres com DCV, câncer, trombofilia, com histerectomia ou ooforectomia prévias	9.640 mulheres com SOP e ausência de critérios de exclusão, totalizando 90.038 pessoas/ano	1.429.907 mulheres dinamarquesas registradas na base de dados, sem SOP, e ausência de critérios de exclusão, totalizando 11.242.637 pessoas/ano	NR. Mulheres foram identificadas na base de dados por meio de busca pelo CID	O período analisado foi de 11 anos	Moderado: Dados coletados de base de dados nacional
<b>Estudo que avaliou mortalidade cardiovascular</b>							
<b>Pierpoint et al. 1998 (144)</b>	Estudo observacional de coorte retrospectiva	Avaliar a relação de SOP em mulheres jovens e mortalidade CV em idade mais avançada	1028, sendo 641 com diagnóstico definitivo de SOP e 387 com diagnóstico possível de SOP. Foram incluídas nas análises 786 participantes	NA	Evidência de SOP histológica, macroscópica e clínica	NR	Alto: Sem relato de variáveis confundidoras/ modificadoras de efeito, dados retrospectivos de seguimento longo, perdas de seguimento significantes



SOP: Síndrome dos ovários policísticos; CV: cardiovascular; DCV: doenças cardiovasculares; AVC: acidente vascular cerebral; ACO: anticoncepcionais orais; TEV: tromboembolismo venoso; CID: classificação internacional de doenças; DAC: doença arterial coronariana; CV: cardiovascular; IIQ: intervalo interquartil; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NR: não reportado; NA: não se aplica.





**TABELA 31 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES NOS ESTUDOS ELEGÍVEIS QUE AVALIARAM O RISCO/PREVALÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM POPULAÇÃO COM SOP, AGRUPADOS DE ACORDO COM O DESFECHO CARDIOVASCULAR AVALIADOS.**

Autor, ano	Idade, anos grupo SOP	Idade, anos grupo controle	Triglicérides (mg/dL) grupo SOP	Triglicérides (mg/dL) grupo controle	Glicemia (mg/dL) grupo SOP	Glicemia (mg/dL) grupo controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) grupo SOP	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) grupo controle	PA (mmHg) grupo SOP	PA (mmHg) grupo controle
<b>Estudos que avaliaram desfechos cardiovasculares compostos</b>										
<b>Iftikhar et al. 2012 (78)</b>	Final: 44,4 (12,9), n=309	Final: 48,8 (10,2), n=343	Final: Mediana (min-max): 107 (29–473), n= 193	Final: Mediana (min-max): 110 (33–431), n= 285	Final: Mediana (min-max): 94 (39–338), n=179	Final: Mediana (min-max): 94 (68–208), n=276	Final: 29,4 (7,77), n=228	Final: 28,3 (7,47), n=291	NR	NR
<b>Mani et al. 2013 (79)</b>	Início: 29,6 (9,1) Final: 36,3 (10,0), mínimo 16 e máximo 79	NR	NR	NR	NR	NR	Final: 30,1 (7,6), n=1563	NR	Final: PAS: 130,5 (15,7) PAD: 73,7 (11,1) n=984	NR
<b>Merz et al. 2016 (80)</b>	62,6 (11,6) Idade na menopausa: 41,1 (10,4)	64,8 (9,6) Idade na menopausa: 46,2 (7,0)	198,7 (136,5)	148,7 (88,5)	109,78 (46,5)	121,4 (60,5)	28,7 (5,9)	30,0 (6,7)	PAS: 141,4 (19,9) PAD: 75,4 (12,5)	PAS: 140,4 (21,6) PAD: 76,7 (10,9)
<b>Schmidt et al. 2011 (81)</b>	Início: mínimo 40, máximo 59 Final: 70,4 (5,0), n=25	Início: mínimo 40, máximo 59 Final: 70,7 (5,6), n=68	Início: 1,4 (0,7) mmol/L Final: 1,7 (0,9) mmol/L, n=25	Início: 1,0 (0,5) mmol/L Final: 1,3 (0,5) mmol/L, n=68	Início: 5,9 (1,3) mmol/L, n=25	Final: 5,6 (1,1) mmol/L, n=68	Final: 27,1 (5,0), n=25	Final: 26,4 (4,8), n=68	Início: PAS: 139,4 (20,2) PAD: 82,7 (10,6) Final: PAS: 146,9 (20,6) PAD: 87,4 (13,6)	Início: PAS: 123,1 (14,9) PAD: 79,1 (6,6) Final: PAS: 144,0 (19,9) PAD: 81,3 (12,8)



Autor, ano	Idade, anos grupo SOP	Idade, anos grupo controle	Triglicérides (mg/dL) grupo SOP	Triglicérides (mg/dL) grupo controle	Glicemia (mg/dL) grupo SOP	Glicemia (mg/dL) grupo controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) grupo SOP	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) grupo controle	PA (mmHg) grupo SOP	PA (mmHg) grupo controle
<b>Wild et al. 2000 (82, 83)</b>	Final da observação: 56,7 (mín 38, máx 98)	NR, porém controles foram pareados por idade	Final: 1,4 (NR) mmol/L	Final: 1,1 (NR) mmol/L	Final: 5,4 (NR) mmol/L	Final: 5,3 (NR) mmol/L	27,1 (NR)	26,2 (NR)	Final: PAS: 132 (NR) PAD: 79 (NR)	Final: PAS: 132 (NR) PAD: 82 (NR)
<b>Estudos que avaliaram desfechos Tromboembólicos</b>										
<b>Bird et al. 2013 (87)</b>	População SOP + ACO: 28,7 (NR) População SOP sem uso de ACO: 30,4 (NR)	População sem SOP + ACO: 28,9 (NR) População sem SOP sem uso de ACO: 30,4 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Thranov et al. 2014 (89)</b>	Mínimo 15, máximo 49	Mínimo 15, máximo 49	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Okoroh et al. 2012 (88)</b>	Mínimo 18, máximo 45	Mínimo 18, máximo 45	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Estudos que avaliaram Doença Arterial Coronariana / Infarto Agudo do Miocárdio</b>										
<b>Cibula et al. 2000 (84)</b>	51,9 (4,64)	51,0 (4,21)	1,5 (0,63) mmol/L	1,6 (0,93) mmol/L	6,1 (1,94) mmol/L	5,8 (1,39) mmol/L	28,0 (4,21)	28,2 (5,42)	PAS: 132,1 (23,1) PAD: 79,9 (10,91)	PAS: 129,2 (17,76) PAD: 81,9 (9,8)
<b>Dahlgren et al. 1992 (85)</b>	40-49 anos: 45,9 (2,5) 50-61 anos: 55,1 (2,6)	40-49 anos: 46,5 (2,2) 50-61 anos: 55,6 (3,1)	40-49 anos: 1,16 (0,58) mmol/L 50-61 anos: 1,58 (0,92) mmol/L	40-49 anos: 1,21 (0,52) mmol/L 50-61 anos: 1,35 (0,61) mmol/L	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Lidegaard et al. 2016 (142)</b>	Mínimo 15, máximo 49	Mínimo 15, máximo 49	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Estudo que avaliou AVC isquêmico</b>										



Autor, ano	Idade, anos grupo SOP	Idade, anos grupo controle	Triglicérides (mg/dL) grupo SOP	Triglicérides (mg/dL) grupo controle	Glicemia (mg/dL) grupo SOP	Glicemia (mg/dL) grupo controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) grupo SOP	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) grupo controle	PA (mmHg) grupo SOP	PA (mmHg) grupo controle
<b>Matthesen et al. 2015 (143)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Estudo que avaliou mortalidade cardiovascular</b>										
<b>Pierpoint et al. 1998 (144)</b>	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA

SOP: Síndrome dos ovários policísticos; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; NR: não reportado; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; n: número de pacientes analisados; ACO: anticoncepcionais orais. Início: valores registrados no início da observação de pacientes. Final: valores registrados no final da observação de pacientes. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



**TABELA 32 – RISCOS/PREVALÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NOS ESTUDOS ELEGÍVEIS QUE AVALIARAM O RISCO/PREVALÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM POPULAÇÃO COM SOP, AGRUPADOS DE ACORDO COM O DESFECHO CARDIOVASCULAR AVALIADOS.**

Autor, ano	Eventos Cardiovasculares grupo SOP n/N (%)	Eventos Cardiovasculares grupo controle n/N (%)	p para comparação	Medida de associação grupo SOP versus grupo controle OR, RR, HR (IC 95%)	p para comparação
<b>Estudos que avaliaram desfechos cardiovasculares compostos</b>					
<b>Iftikhar et al. 2012 (78)</b>	IAM: 15/309 (4,9) Angina Instável: 10/309 (3,2) AVC: 6/309 (1,9) Cirurgia de RM: 7/309 (2,3) ≥1 evento CV: 26/309 (8,4) Mortalidade total: 11/309 (3,6) Mortalidade CV: 4/309 (1,3)	IAM: 16/343 (4,7) Angina Instável: 6/343 (1,8) AVC: 7/343 (2,0) Cirurgia de RM: 5/343 (1,5) ≥1 evento CV: 28/343 (8,2) Mortalidade total: 8/343 (2,3) Mortalidade CV: 2/343(0,6)	IAM: p=0,58 Angina Instável: p=0,49 AVC: p=0,61 Cirurgia de RM: p=0,99 ≥1 evento CV: p=0,62 Mortalidade total: p=0,76 Mortalidade CV: p=0,61	HR ajustado para idade no último seguimento, IMC, tratamento para infertilidade, TRH, história familiar de HAS: IAM: 0,74 (0,32–1,72) Angina instável: 1,32 (0,42–4,13) AVC: 1,05 (0,28–3,92) Cirurgia de RM: 1,52 (0,42–5,48) ≥1 evento CV: 0,82 (0,44–1,54) Mortalidade total: 1,03 (0,29–3,71) Mortalidade CV: 5,67 (0,51–63,7)	IAM: p=0,48 Angina instável: p=0,63 AVC: p=0,94 Cirurgia de RM: p=0,52 ≥1 evento CV: p=0,54 Mortalidade total: p=0,96 Mortalidade CV: p=0,16
<b>Mani et al. 2013 (79)</b>	Após seguimento médio de 34,5 (11,1) anos: Eventos CV (combinado de IAM, angina, IC, AVC e mortalidade CV): 31/2301 (1,3) AVC: 1/2301 IAM: 16/2301 IC: 5/2301 Angina: 22/2301 Mortalidade CV: 5/2301  Incidência por pessoa-ano: IAM: 0,83 (0,40 - 1,52) Angina: 1,00 (0,51 - 1,74) IC: 0,25 (0,05 - 0,72) AVC: 0 Mortalidade CV: 0,41 (0,13 - 0,96)	NA	NA	<b>OR para eventos CV no grupo SOP, por fator de risco adicional:</b> HAS (sim vs não): 22,59 (10,49 - 48,68) Idade (aumento de OR / ano adicional): 1,13 (1,09 - 1,17) Obesidade (vs peso normal): 10,80 (1,45 - 80,42) Excesso de andrógenos (sim vs não): 0,58 (0,23 - 1,43) Anovulação (sim vs não): 0,32 (0,16 - 0,67) Tabagismo (sim vs não): 3,11 (1,45 - 6,67) DM (sim vs não): 6,62 (3,12 - 14,05) IMC (aumento de OR por unidade): 1,00 (0,97 - 1,02)  <b>OR para eventos CV no grupo SOP vs população local, estratificado por idade:</b> IAM: <44: 2,82 (0,38 - 20,53) 45-54: 10,63 (4,93 - 22,90) 55-64: 9,27 (3,73 - 23,03) <65: 12,88 (3,41 - 48,58) Angina: <44: 4,32 (1,76 - 10,57) 45-54: 3,29 (1,69 - 6,41) 55-64: 2,56 (1,03 - 6,34) <65: 4,07 (1,08 - 15,37) Evento CV composto:	OR para eventos CV no grupo SOP HAS: p<0,01 Idade: p<0,01 Obesidade: p=0,02 Excesso de andrógenos: p=0,23 Anovulação: p<0,01 Tabagismo: p<0,01 DM: p<0,01 IMC: p=0,89  OR para eventos CV no grupo SOP vs população local estratificado por idade: NR



Autor, ano	Eventos Cardiovasculares grupo SOP n/N (%)	Eventos Cardiovasculares grupo controle n/N (%)	p para comparação	Medida de associação grupo SOP versus grupo controle OR, RR, HR (IC 95%)	p para comparação
				<44: 2,04 (1,05 - 3,96) 45-54: 2,95 (1,81 - 4,83) 55-64: 3,09 (1,64 - 5,84) <65: 6,31 (1,84 - 21,56)	
<b>Merz et al. 2016 (80)</b>	DAC: 42% Mortalidade: 28% Mortalidade CV: 20% Desfecho combinado de IAM e mortalidade CV: 6/25 (24) Desfecho combinado de IAM, evento cerebrovascular e mortalidade CV: 6/25 (24)	DAC: 27% Mortalidade: 27% Mortalidade CV: 17% Desfecho combinado de IAM e mortalidade CV: 56/270 (21) Desfecho combinado de IAM, evento cerebrovascular e mortalidade CV: 67/270 (25)	DAC: p=0,07 Mortalidade: p=0,849 Mortalidade CV: p=0,74 Combinado IAM e mortalidade CV: p=0,51 Combinado IAM, cerebrovascular e mortalidade CV: p=0,85	Mortalidade total: HR 1,03 (0,57–1,86) Mortalidade CV: HR 0,82 (0,37–1,81)	Mortalidade total: p=0,93 Mortalidade CV: p = 0,62
<b>Schmidt et al. 2011 (81)</b>	Hospitalização por IAM: 3/32 (9,4) Hospitalização por AVC: 6/32 (18,8) IAM ou AVC: 9/32 (28,1) Mortalidade total: 3/32 (9,4) Mortalidade CV: 2/32 (6,2)	Hospitalização por IAM: 7/95 (7,4) Hospitalização por AVC: 10/95 (10,5) IAM ou AVC: 16/95 (16,8) Mortalidade total: 14/95 (14,7) Mortalidade CV: 4/95 (4,2)	Hospitalização por IAM: p=0,712 Hospitalização por AVC: p=231 IAM ou AVC: p=0,2 Mortalidade total: p=0,558 Mortalidade CV: p=NR	NR	NA
<b>Wild et al. 2000 (82, 83)</b>	Mortalidade total: 70 Mortalidade CV: 17 DAC: 15/319 (4,7) AVC/AIT: 20/319 (3,1) DAC ou AVC/AIT: 24/319 (7,5)	DAC: 42/1060 (4,0) AVC/AIT: 13/1060 (1,2) DAC ou AVC/AIT: 53/1060 (50)	Mortalidade: NR DAC: p=0,6 AVC/AIT: p=0,02 DAC ou AVC/AIT: p=0,09	OR bruto: DAC: OR 1,5 (0,7 - 2,9) AVC/AIT: OR 2,8 (1,1 - 7,1) DAC ou AVC/AIT: OR 1,9 (1,1 - 3,3)  OR ajustado para IMC: DAC: OR 1,2 (0,5 - 2,6) AVC/AIT: OR 3,4 (1,2 - 9,6) DAC ou AVC/AIT: OR 1,7 (0,9 - 3,2)	OR bruto: DAC: p=0,3 AVC/AIT: p=0,03 DAC ou AVC/AIT: p=0,03  OR ajustado para IMC: DAC: p=0,7 AVC/AIT: p=0,02 DAC ou AVC/AIT: p=0,09
<b>Estudos que avaliaram desfechos Tromboembólicos</b>					
<b>Bird et al. 2013 (87)</b>	TEV População SOP + ACO: 23,7/10.000 pessoas-ano TEV População SOP sem uso ACO: 6,3/10.000 pessoas-ano	TEV População sem SOP + ACO: 10,9/10.000 pessoas-ano TEV População sem SOP e sem uso de ACO: 4,1/10.000 pessoas-ano	NR  NR	TEV População SOP + ACO versus sem SOP + ACO: HR: 2,14 (1,41–3,24)  TEV População SOP sem uso ACO versus população sem SOP e sem uso de ACO: HR: 1,55 (1,10–2,19)	Pop SOP +ACO HR: p< 0,05 RR ajustado: p<0,05  Pop SOP sem ACO: HR: p< 0,05 RR ajustado: p<0,05



Autor, ano	Eventos Cardiovasculares grupo SOP n/N (%)	Eventos Cardiovasculares grupo controle n/N (%)	p para comparação	Medida de associação grupo SOP versus grupo controle OR, RR, HR (IC 95%)	p para comparação
<b>Thranov et al. 2014 (89)</b>	NR	NR	NA	RR para TEV ajustado para uso de ACO: 1,9 (1,5-2,5) RR para TEV ajustado para uso de ACO + IMC: 1,4 (0,8-2,3)	RR ajustado para uso de ACO: p<0,05 RR ajustado para uso de ACO + IMC: p>0,05
				Associação entre SOP e TEV estratificado por idade (referência: população sem SOP): 18–24: OR ajust por gravidez, ACO, região, diabetes e obesidade: 3,26 (2,61–4,08) 25–34: OR ajust por gravidez, ACO, região, diabetes e obesidade: 2,39 (2,12–2,70) 35–45: OR ajust por gravidez, ACO, região, diabetes e obesidade: 2,05 (1,84–2,28)	18-24: p< 0,05 25-34: p<0,05 35-45: p<0,05
<b>Okoroh et al. 2012 (88)</b>	Prevalência de TEV: 374,2 por 100.000 Frequência de TEV: NR/NR (0,37) Frequência de TEV estratificado por obesidade: NR/NR (0,6)	Prevalência de TEV: 193,8 por 100.000 Frequência de TEV: NR/NR (0,19) Frequência de TEV estratificado por obesidade: NR/NR (1,3)	NR p< 0,0001 p< 0,0001	Associação entre SOP + ACO e TEV estratificado por idade: 18–24: OR ajust por gravidez, região, diabetes e obesidade: 2,89 (2,17–3,85) 25–34: OR ajust por gravidez, região, diabetes e obesidade: 1,98 (1,66–2,37) 35–45: OR ajust por gravidez, região, diabetes e obesidade: 1,79 (1,51–2,12)	18-24: p<0,05 25-34: p<0,05 35-45: p<0,05
				Associação entre SOP sem ACO e TEV estratificado por idade: 18–24: OR ajust por gravidez, região, diabetes e obesidade: 3,76 (2,63–5,38) 25–34: OR ajust por gravidez, região, diabetes e obesidade: 2,70 (2,29–3,18) 35–45: OR ajust por gravidez, região, diabetes e obesidade: 2,18 (1,90–2,50)	18-24: p<0,05 25-34: p<0,05 35-45: p<0,05
<b>Estudos que avaliaram Doença Arterial Coronariana / Infarto Agudo do Miocárdio</b>					
<b>Cibula et al. 2000 (84)</b>	DAC: 6/28 (21)	DAC: 38/752 (5)	DAC: p<0,001	NR	NA



Autor, ano	Eventos Cardiovasculares grupo SOP n/N (%)	Eventos Cardiovasculares grupo controle n/N (%)	p para comparação	Medida de associação grupo SOP versus grupo controle OR, RR, HR (IC 95%)	p para comparação
<b>Dahlgren et al. 1992 (85)</b>	NR	NR	NA	IAM: RR 7,4 (NR) Estratificado por idade: 40-49 anos: RR= 4,2 (1,0-8,8) 50-61 anos: RR= 11,0 (IC 95% 1,2-32,6)	p=0,05 p< 0,05
<b>Lidegaard et al. 2016 (142)</b>	NR	NR	NA	IAM: RR ajustado para idade, educação, uso ACO, IMC: 1,9 (1,1-3,2)	p<0,05
<b>Estudo que avaliou AVC isquêmico</b>					
<b>Matthesen et al. 2015 (143)</b>	AVC: 25	AVC: 2004	NR	RR bruto: 2,18 (NR) RR ajustado para idade, ano do evento (2001-2012), escolaridade e ACO: 2,16 (1,46-3,21) RR ajustado para os fatores anteriores + IMC: 2,15 (1,45 - 3,20)	p estatisticamente significativo para todas as comparações
<b>Estudo que avaliou mortalidade</b>					
<b>Pierpoint et al. 1998 (144)</b>	Mortalidade total: Observada: 59/78 (7,5) Esperada: 65,3 Mortalidade CV: Observada: 15 Esperada: 18,1 Mortalidade por câncer: Observada: 27 Esperada: 29,7	NA	NA	Mortalidade total RMP: 0,90 (0,69-1,17) Mortalidade CV: RMP: 0,83 (0,46-1,37) Mortalidade por câncer: RMP: 0,91 (0,60-1,32)	NR

SOP: síndrome dos ovários policísticos; n: número de pacientes com evento; N: número de pacientes observado; OR: odds ratio (razão de chances); RR: risco relativo HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; RM: revascularização do miocárdio; CV: cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; TRH: terapia de reposição hormonal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial Coronariana; AIT: ataque isquêmico transitório; TEV: tromboembolismo venoso; ACO: anticoncepcional oral; RMP: razão de mortalidade padronizada, definida como número de eventos observados sobre número de eventos esperados.



**Questão de Pesquisa 9:** Qual a eficácia e segurança da cirurgia bariátrica para o tratamento de comorbidades metabólicas (e infertilidade) associadas à PCOS?

**1) Estratégia de busca**

**MEDLINE via Pubmed:**

("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome) AND ("Bariatric Surgery"[Mesh] OR Bariatric Surgery Bariatric Surgical Procedure OR Metabolic Surgery OR Roux-en-Y gastric bypass)

Total: 160 referências

Data acesso: 13/05/2017

**EMBASE:**

'ovary polycystic disease'/exp OR 'ovary polycystic disease' AND [embase]/lim AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery' AND [embase]/lim OR ('roux en y gastric bypass surgery' OR 'roux en y bypass' AND [embase]/lim))

Total: 280 citações

Data de acesso: 15/05/2017

**2) Seleção das evidências**

A busca nas bases de dados resultou em 440 referências (160 no MEDLINE e 280 no EMBASE). Destas, 59 estavam duplicadas. Trezentas e oitenta e uma referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Vinte e sete referências tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 15 foram excluídos. Três estudos foram excluídos por serem revisões narrativas. Duas revisões sistemáticas foram excluídas: uma das revisões não realizou meta-análise não foi considerada, pois se preferiu reportar os dados dos estudos elegíveis primários. A segunda revisão avaliou a prevalência de SOP pré e pós-cirurgia (além de outros desfechos) em 2130 mulheres, das quais apenas 383 apresentavam SOP na avaliação pré-operatória. Os desfechos foram apresentados para a população total de 2130 pacientes, não estratificados para o subgrupo de interesse desta questão. Um estudo primário apenas avaliou





a prevalência de SOP antes e pós-cirurgia bariátrica. Nove estudos primários foram excluídos por não apresentarem desfechos para a subpopulação de pacientes com SOP ou não incluíram pacientes com esta condição de saúde.

Ao final, 12 estudos referentes a 11 estudos foram incluídos (145-156), sendo dois resumos de congresso (145, 149).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A Tabela 33 apresenta as características dos estudos comparativos avaliando os efeitos da cirurgia bariátrica em pacientes com SOP enquanto a Tabela 34 apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela 35 apresenta os desfechos reportados nos estudos comparativos avaliando os efeitos da cirurgia bariátrica em pacientes com SOP.

A Tabela 36 apresenta as características dos pacientes e estudos não comparativos avaliando os efeitos da cirurgia bariátrica em pacientes com SOP enquanto a Tabela 37 reporta os desfechos apresentados nos estudos não comparativos avaliando os efeitos da cirurgia bariátrica em pacientes com SOP.



**TABELA 33 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS COMPARATIVOS AVALIANDO OS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Menon et al. 2012 (145)</b>	Estudo observacional caso-controle	Avaliar a eficácia da cirurgia de bypass gástrico laparoscópico na perda de excesso de peso em mulheres com SOP pareadas com controles sem SOP (1:2) por idade, IMC, diabetes e tempo desde a cirurgia	Y-de-Roux em pacientes com SOP	Y-de-Roux em pacientes sem SOP	Alto: análise retrospectiva de dados, ausência de informações de base importantes para interpretação dos achados
<b>Wang et al. 2015 (146)</b>	Estudo comparativo não randomizado	Comparar cirurgia bariátrica (gastrectomia sleeve) vs mudanças de estilo de vida em desfechos clínicos em pacientes com SOP	Gastrectomia Sleeve laparoscópica	Mudanças de estilo de vida, sendo dieta de baixa caloria, exercícios (150 min por semana, dos quais 90 min aeróbicos) e terapia comportamental com psiquiatras e familiares	Moderado: apesar dos dados de base aparentarem ser similares, não há relato dos valores de p e não foram realizadas análises ajustadas

SOP: síndrome do ovário policístico; IMC: índice de massa corpórea.



**TABELA 34 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NOS ESTUDOS COMPARATIVOS AVALIANDO OS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	N Intervenção	N Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e/ou peso (kg) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e/ou peso (kg) Controle	Sinais SOP Intervenção	Sinais SOP Controle	Tempo de seguimento	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
<b>Menon et al. 2012 (145)</b>	35	70	37,5 (NR)	37,7 (NR)	IMC: 48,7 (NR)	IMC: 47,2 (NR)	NR	NR	Casos: 23 meses Controles: 25 meses	0	0
<b>Wang et al. 2015 (146)</b>	24	24	25,5 (22–35)	26,5 (20–41)	IMC: 35,2 (29–45,7) Peso: 99,8 (86–140)	IMC: 32,6 (28,4–41) Peso: 89,7 (74–120)	Hiperandrogenismo: 15/24 (62,5) Razão LH/FSH>2: 13/14 (54,2) Ovário policístico por US: 16/24 (66,7) Oligomenorreia: 24/24 (100)	Hiperandrogenismo: 14/24 (58,3) Razão LH/FSH>2: 10/24 (41,7) Ovário policístico por US: 15/24 (62,5) Oligomenorreia: 24/24 (100)	12 meses	0	5/24 (21)

N: tamanho de amostra no grupo; IMC: índice de massa corpórea; SOP: síndrome do ovário policístico; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo-estimulante; US: ultrassonografia; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (valor mínimo – máximo) ou n/N (%).



**TABELA 35 – DESFECHOS APRESENTADOS NOS ESTUDOS COMPARATIVOS AVALIANDO OS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Composição corporal Intervenção	Composição corporal Controle	p para a comparação	Comorbidades hormonais Intervenção	Comorbidades hormonais Controle	p para a comparação	Composição corporal e insulinemia intra-grupo		Valor de p intra-grupo
							Pré-operatório	Pós-operatório	
<b>Menon et al. 2012 (145)</b>	Perda de excesso de peso:	Perda de excesso de peso:							
	3 meses: 24%	3 meses: 28%	p=0,2	NR	NR	NA	NR	NR	NA
	6 meses: 46%	6 meses: 48%	p=0,9						
	12 meses: 66%	12 meses: 67%	p=0,5						
18 meses: 67%	18 meses: 73%	p=0,2							
<b>Wang et al. 2015 (146)</b>	Perda de peso (kg):	Perda de peso (kg):		Melhora hirsutismo:	Melhora hirsutismo:		Peso (kg):	Peso (kg):	
	3 meses: 15,7 ± 22,3	3 meses: 4,1 ± 9,7		3 meses: 12/24 (50)	3 meses: 1/24 (4,2)		99,8 ± 22,4	1 mês pós: 92,4 ± 23,0	
	6 meses: 22,1 ± 16,8	6 meses: 6,4 ± 8,9		6 meses: 14/24 (58)	6 meses: 3/24 (12,5)			3 meses pós: 84,1 ± 21,8	
			p= 0,0001 para todas as comparações			NR		6 meses pós: 77,8 ± 16,8	
	Redução de IMC (kg/m <sup>2</sup> ):	Redução de IMC (kg/m <sup>2</sup> ):		Normalização da menstruação:	Normalização da menstruação:		IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 35,2	Redução de IMC (kg/m <sup>2</sup> ):	
	3 meses: 5,3 ± 1,5	3 meses: 1,1 ± 0,9		3 meses: 20/24 (83)	3 meses: 1/24 (4,2)			1 mês: 2,7 ± 0,7	
	6 meses: 7,8 ± 2,9	6 meses: 2,2 ± 2,1		6 meses: 21/24 (87,5)	6 meses: 8/24 (33)			3 meses: 5,3 ± 1,5	
								6 meses: 7,8 ± 2,9	
								12 meses: 9,8 ± 5,2	
							Insulinemia (n=3):	Insulinemia (n=3):	
							31,3 µU/mL	16,7 µU/mL	

IMC: índice de massa corpórea; NR: não reportado; NA: não se aplica. Quando não especificado, dados foram apresentados como média ± desvio padrão ou n/N (%).



**TABELA 36 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS NÃO COMPARATIVOS AVALIANDO OS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	N	Idade	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e/ou peso (Kg)	Sinais SOP	Tempo de seguimento e perdas	Risco de viés
<b>Bhandari et al. 2016 (147)</b>	Série de casos prospectiva	Avaliar os resultados da CB. Dados apresentados para o estrato de pacientes com SOP	Gastrectomia tipo Sleeve	43	27,77 ± 4,50	IMC: 42,52 ± 5,71 Peso: 106,89 ± 17,79	HAM: 4,68 ± 1,85; Irregularidade menstrual: 28/43 (65)	6 meses. Perdas NR.	Moderado-alto: série de casos para inferir efetividade. No entanto, o estudo foi prospectivo e todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo profissional
<b>Chiofalo et al. 2017 (148)</b>	Estudo observacional comparativo (mulheres com e sem SOP, obesas e não obesas). Apenas a coorte de mulheres com SOP e obesidade foi apresentada	Avaliar o efeito da CB nos níveis de HAM em mulheres obesas com SOP em idade fértil	Gastrectomia tipo "sleeve" (n=5); Y-de-Roux (n=9)	De 29 pacientes obesas com SOP, 14 foram submetidas à CB (dados de base considera as 29)	Média 30 ± 6 anos	IMC: 44 ± 7 (com base em 29 pacientes obesas com SOP)	Testosterona (ng/ml): 0,54 ± 0,18; DHEA (ug/dl): 205,1 ± 78,9; Androstenediona (ng/ml): 4,29 ± 1,66; HAM (ng/ml): 5,44 ± 3,74	12 meses. Perdas NR.	Alto: série de casos para inferir eficácia
<b>Christ et al. 2016 (149)</b>	Série de casos retrospectiva	Avaliar o efeito da CB na morfologia ovariana de pacientes com SOP	Tipo de cirurgia não especificado	33	NR	NR	Volume ovariano (ml): 14,0 ± 9,8; Testosterona total (ng/dL): 56,1 ± 25,6; Testosterona livre (pg/mL): 10,3 ± 5,8; DHEA (ug/dL): 196,3 ± 114,3	NR	Alto: série de casos para inferir eficácia
<b>Eid et al. 2005 (150)</b>	Série de casos retrospectiva	Avaliar perda de peso e desfechos clínicos em pacientes com SOP submetidas à CB	Bypass gástrico Y de Roux,	30 (24 incluídas nas análises)	34 ± 9,7	50 ± 7,5	Hirsutismo: 23/24 (96); Acne: 5/24 (20); Policistos por US: 12/24 (50)	27,5 ± 16 meses. Perdas 6/24 (25)	Alto: série de casos para inferir eficácia; análises não ajustadas para variáveis



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	N	Idade	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e/ou peso (Kg)	Sinais SOP	Tempo de seguimento e perdas	Risco de viés
<b>Eid et al. 2014 (151)</b>	Série de casos prospectiva	Avaliar o efeito da perda de peso pós CB no perfil hormonal e manifestações clínicas da SOP	Bypass gástrico tipo Y-de-Roux laparoscópico	14	36,3 ± 8,4	44,8 ± 1,6	Menstruação irregular: 10 (71,4); Hirsutismo: 11 (85,7)	1 ano. Perdas NR.	Alto: série de casos para inferir eficácia; análises não ajustadas para variáveis
<b>Escobar-Morreale et al. 2005 (152)</b>	Série de casos prospectiva	Avaliar o efeito da redução de peso por meio de CB em pacientes com SOP	Desvio biliopancreático ou bypass gástrico	17 pacientes com SOP. Desfechos foram apresentados para apenas 12 pacientes com dados completos	29,8 ± 5,3 anos	IMC: 50,7 ± 7,1	Score de hirsutismo: 8,1 ± 6,3; Testosterona total (ng/dl): 73 ± 33; Testosterona livre (ng/dl): 1,6 ± 0,7; SHBG (g/dl): 211 ± 124; Androstendiona (ng/ml): 3,8 ± 1,4	Média 12 ± 5 meses (7 a 26 meses). 5 pacientes foram excluídas das análises de desfechos (uso ACO 2; óbito pós-op 1; perda de seguimento 1; transtorno alimentar grave 1)	Alto: série de casos para inferir eficácia
<b>Gomez-Meade et al. 2013 (153, 154)</b>	Série de casos retrospectiva	Avaliar o efeito de CB em desfechos cardiometabólicos em mulheres com SOP	Bypass vertical tipo Y-de-Roux	389	40,9 ± 12,9	IMC: hispânicos (n=257): 45,5; Negros não-hispânicos (n=97): 46,8; Brancos não-hispânicos (n=35): 45,7	NR	12 meses Perdas NR.	Alto: série de casos para inferir eficácia
<b>Jamal et al. 2012 (154)</b>	Série de casos prospectiva	Avaliar os efeitos a longo prazo da CB na SOP e infertilidade	Bypass vertical tipo Y-de-Roux	25 (dados de apenas 20 foram apresentados)	32 ± 5,8	IMC: 52,8 ± 9,0 Peso (lb): 326 ± 54	Policistas na US: 12/20 (60%); Oligomenorreia 17/20 (85%); Hirsutismo: 14/20 (70%); DM2: 9/20 (45%); HAS 6/20 (30%); depressão: 8/20 (40%); RGE: 12/20 (60%); Incontinência urinária: 6/20 (30%)	Média 46,7 ± 35,3 meses (min 15; max 123). Dados excluídos (inclusive dados de base): 5/25 (25%)	Alto: série de casos retrospectiva para inferir eficácia



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	N	Idade	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e/ou peso (Kg)	Sinais SOP	Tempo de seguimento e perdas	Risco de viés
<b>Turkmen et al. 2015 (155, 156)</b>	Série de casos prospectiva	Avaliar perda de peso e desfechos clínicos em pacientes com SOP submetidas à CB	Bypass gástrico Y de Roux,	13	29,9±7,1	47,15±7,57	NR	6 meses. Não houve perdas.	Alto: série de casos para inferir eficácia; análises não ajustadas para variáveis

N: número de pacientes; IMC: índice de massa corporal; SOP: síndrome do ovário policístico; CB: cirurgia bariátrica; HAM: hormônio anti-mulleriano; NR: não reportado; DHEA: Dehidroepiandrosterona US: ultrassonografia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RGE: refluxo gastro-esofágico; SHBG: globulina transportadora de hormônio sexual; ACO: anticoncepcional oral.



**TABELA 37 – DESFECHOS APRESENTADOS NOS ESTUDOS NÃO COMPARATIVOS AVALIANDO OS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Comorbidades intra-grupo - Intervenção		Valor de p intra-grupo
	Pré-operatório	Pós-operatório	
<b>Bhandari et al. 2016 (147)</b>	IMC: 42,52 ± 5,71 Peso: 106,89 ± 17,79 HAM: 4,68 ± 1,85 Irregularidade menstrual: 28/43 (65%)	Peso: 77,27 ± 10,72 IMC: 30,76 ± 2,93 HAM: 3,38 ± 1,21 Irregularidade menstrual: 17/43 (39%)	Peso: <0,001 IMC: <0,0001 HAM: <0,001 Irregularidade menstrual: 0,027
<b>Chiofalo et al. 2017 (148)</b>	Testosterona (ng/ml): 0,54 ± 0,18 DHEA (ug/dl): 205,1 ± 78,9 Androstenediona (ng/ml): 4,29 ± 1,66 HAM (ng/ml): 5,44 ± 3,74 (com base em 29 pacientes obesas com SOP)	Testosterona, DHEA e Androstenediona (ng/ml): houve redução estatisticamente significativa após 12 meses HAM (ng/ml): 4,25 ± 3,65 (com base em 14 pacientes)	Testosterona, DHEA e Androstenediona: p<0,05 HAM (ng/ml): p=0,04
<b>Christ et al. 2016 (149)</b>	IMC: 47,5 ± 13,9 Peso: 126,3 ± 37,6 Volume ovariano (ml): 14,0 ± 9,8 Testosterona total (ng/dL): 56,1 ± 25,6 Testosterona livre (pg/mL): 10,3 ± 5,8 DHEA (ug/dL): 196,3 ± 114,3	IMC: 37,4 ± 10,3 Peso: 95,7 ± 23,2 Volume ovariano (ml): 7,7 ± 4,8 Testosterona total (ng/dL): 38,4 ± 24,1 Testosterona livre (pg/mL): 4,5 ± 4,4 DHEA (ug/dL): 132,9 ± 79,4	IMC: p<0,0001 Peso: p<0,0001 Volume ovariano: p=0,036 Testosterona total: NS Testosterona livre: NS DHEA: NS
<b>Eid et al. 2005 (150)</b>	IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 44,8 ± 5,9 Testosterona (ng/dL): 59,0 ± 8,2 FSH (mIU/mL): 5,8 ± 0,6 LH (mIU/mL): 6,5 ± 1,3 Glicose de jejum (mg/dL): 118,0 ± 38,7 Colesterol (mg/dL): 219,0 ± 14,9 Triglicérides (mg/dL): 162,9 ± 17,8	IMC 3 meses: 36,2 ± 4,9 kg/m <sup>2</sup> 6 meses: 32,4 (NR) kg/m <sup>2</sup> 12 meses: 29,2 ± 5,9 kg/m <sup>2</sup> Testosterona (ng/dL): 6 meses: 31,1 ± 4,1 12 meses: 33,7 ± 4,4 Diferença de média: 23,0 ± 12,5 FSH (mIU/mL): 6 meses: 12,5 ± 4,1 12 meses: 11,13 ± 2,9 Diferença de média: 5,3 ± 3,3 LH (mIU/mL): 6 meses: 12,0 ± 3,8 12 meses: 15,0 ± 4,3 Diferença de médias: 8,6 ± 4,6 Glicose de jejum (mg/dL): 6 meses: 87,5 ± 7,6 12 meses: 87,4 ± 15,4 Diferença de médias: 30,0 ± 25,2 Colesterol (mg/dL): 6 meses: 175,9 ± 8,6 12 meses: 160,9 ± 7,2 Diferença de médias: 55,8 ± 12,1 Triglicérides (mg/dL): 6 meses: 87,2 ± 7,2 12 meses: 71,8 ± 6,72 Diferença de médias: 91,1 ± 14,5 Menstruação regularizada: 5/10 (50%) Melhora hirsutismo: 4/11 (36) Perda de excesso de peso: 66,5%	IMC: NR Testosterona: 3 meses: p<0,05 6 meses: p>0,05 12 meses: p<0,05 FSH: 3 meses: p<0,05 6 meses: p<0,05 12 meses: p<0,05 LH 3 meses: p<0,05 6 meses: p<0,05 12 meses: p<0,05 Glicose: 3 meses: p<0,05 6 meses: p>0,05 12 meses: p<0,05 Colesterol 3 meses: p<0,05 6 meses: p>0,05 12 meses: p<0,05 Triglicérides: 3 meses: p<0,05 6 meses: p>0,05 12 meses: p<0,05 Restante NR
<b>Eid et al. 2014 (151)</b>	Peso (libras): 306 ± 44 IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 50 ± 7,5 Hirsutismo: 23/24 Disfunção menstrual: 24	Peso (libras): 20 ± 30 IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 30 ± 4,5 Perda de peso: 56,7% ± 21,2% Normalização da glicemia de jejum: 11/11 (100) Normalização da pressão arterial: 7/9 (78) Hirsutismo: 5/24 Disfunção menstrual 12 meses pós: 0 Resolução da infertilidade sem clomofeno: 5/5 (100)	NR





Autor, ano	Comorbidades intra-grupo - Intervenção		Valor de p intra-grupo
	Pré-operatório	Pós-operatório	
Escobar-Morreale et al. 2005 (152)	Vide pós-operatório	Regularidade menstrual: 12/12 (100) Ovulação: 10/10 (100) Diagnóstico de SOP: 0/12 Diferença em relação aos dados de base (para 12 pacientes reavaliadas): Peso: -41 ± 9 kg (IC95% 36 – 47)	Peso: p= 0,001 Demais: NR
Gomez-Meade et al. 2013 (153, 154)	Vide pós-operatório	Diferença em relação aos dados de base: IMC (kg/m <sup>2</sup> ): -9,7 (EP 0,3) Peso (kg): -25,7 (EP 0,7) Colesterol total (mg/dL): -35,1 (EP 3,6) HDL (mg/dL): +0,1 (EP 1,2) LDL (mg/dL): -27,8 (EP 3,4) Triglicérides (mg/dL): -40,1 (EP 7,6) HbA1c (%): -0,6 (EP 0,1) TGP (U/L): -4,9 (EP 1,1) TGO (U/L): -1,8 (EP 0,8)	IMC: < 0,0001 Peso: < 0,0001 Colesterol total: <0,0001 HDL: 0,95 LDL: < 0,0001 Triglicérides: < 0,0001 HbA1c: < 0,0001 TGP: < 0,0001 TGO: 0,04
Jamal et al. 2012 (154)	Oligomenorreia 17/20 (85%) Hirsutismo: 14/20 (70%) DM2: 9/20 (45%) HAS: 6/20 (30%) Depressão: 8/20 (40%) RGE: 12/20 (60%) Incontinência urinária: 6/20 (30%) Concepção: 10/20 (50%)	Oligomenorreia: 3/20 (15%) Hirsutismo: 9/20 (45%) DM2: 1/20 (5%) HAS: 3/20 (15%) Depressão: 1/20 (5%) REG: 0/20 Incontinência urinária: 0/20 Concepção: das 10 pacientes que ainda não tinham concebido, 4 não mais desejaram e 6 conseguiram conceber	Oligomenorreia: p<0,005 Hirsutismo: p<0,005 DM2: p<0,005 HAS: NS Depressão: p<0,005 RGE: p<0,005 Incontinência urinária: p<0,005
Turkmen et al. 2015 (155, 156)	Circunferência da cintura (cm): 131,23±16,86 Razão cintura quadril: 0,93±0,07 IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 47,15±7,57 PAS (mmHg): 142,30±19,95 PAD (mmHg): 86,53±16,50 HDL colesterol (mmol/L): 1,12±0,21 Triglicérides (mmol/L): 1,36±0,43 Glicemia de jejum (mmol/L): 5,80±0,50 HbA1c (%): 4,55±0,35	Circunferência da cintura (cm): 104,38±14,96 Razão cintura quadril: 0,87±0,08 IMC (kg/m <sup>2</sup> ): 35,46±7,04 PAS (mmHg): 126,0±14,47 PAD (mmHg): 81,0±12,45 HDL colesterol (mmol/L): 1,22±0,19 Triglicérides (mmol/L): 1,04±0,28 Glicemia de jejum (mmol/L): 5,08±0,36 HbA1c (%): 3,92±0,52	Circunferência da cintura: p=0,001 Razão cintura quadril: p=0,017 IMC: p=0,001 PAS: p=0,008 PAD: p>0,05 HDL: p>0,05 Triglicérides: p=0,021 Glicemia: p=0,001 HbA1c: p=0,002

HAM: hormônio anti-mulleriano; NR: não reportado; DHEA: Deidroepiandrosterona; NS: não significativo; IMC: índice de massa corporal; EP: erro padrão; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; FSH: hormônio estimulante folicular; LH: hormônio luteinizante; NR: não reportado; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confiança.

**RECOMENDAÇÃO:** Apesar da baixa qualidade metodológica, os estudos evidenciaram, de forma quase unânime, benefícios relacionados à redução ponderal, parâmetros hormonais (como FSH, LH, HAM e androgênios), parâmetros metabólicos (como perfil lipídico e glicemia), além de melhoria no hirsutismo, redução no volume ovariano, na ciclicidade menstrual e na fertilidade. Tais estudos utilizaram técnicas cirúrgicas distintas, que potencialmente poderiam influenciar os resultados. As mais comumente usadas foram a banda gástrica ajustável, o *by pass* gástrico em Y de Roux (Cirurgia à Fob Capella) e a gastrectomia vertical (Sleeve). As respostas positivas



ao procedimento cirúrgico foram independentes das técnicas utilizadas (68). Estes estudos tiveram seguimento curto, usualmente em torno de 12 meses, não permitindo avaliar as consequências a longo prazo do procedimento cirúrgico. Da mesma forma, a avaliação da segurança do procedimento também ficou prejudicada pela escassez de dados.

A cirurgia bariátrica pode ser indicada para portadoras da SOP, com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, que não apresentaram sucesso na terapêutica não-cirúrgica para obesidade, por sua eficácia a curto prazo em parâmetros clínicos, laboratoriais, reprodutivos e metabólicos. Mais dados sobre eficácia e segurança deste procedimento para o tratamento da obesidade associada a SOP são necessários. **(GRADE: recomendação condicional a favor; qualidade da evidência: moderada)**



**Questão de Pesquisa 10:** Qual a eficácia dos sensibilizadores de ação da insulina para comorbidades metabólicas em mulheres com PCOS?

## 1) Estratégia de busca

### MEDLINE via Pubmed:

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome)) AND ("Metabolic Diseases"[Mesh] OR metabolic disorders OR metabolic syndrome)) AND (("Hypoglycemic Agents"[Mesh] OR Antihyperglycemic Agents OR Antidiabetic Drugs OR Antidiabetics OR insulin sensitizer)) Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis

Total: 393 referências

Data acesso 24/05/2017

### EMBASE:

'ovary polycystic disease'/exp AND [embase]/lim OR 'ovary polycystic disease' AND [embase]/lim AND ('metabolic disorder'/exp AND [embase]/lim OR 'metabolic disorder' AND [embase]/lim) AND ('insulin sensitizing agent'/exp OR 'insulin sensitizing agent' AND [embase]/lim)

Total: 380 referências

Data acesso 24/05/2017

## 2) Seleção das evidências

A busca nas bases resultou em 773 referências (393 no MEDLINE e 380 no EMBASE). Destas, 15 estavam em duplicata. Setecentos e cinquenta e oito referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Sessenta e três referências tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 50 foram excluídos no total. Os motivos de exclusão foram nove por não considerarem os sensibilizadores como intervenção e/ou controle, dois por não incluírem mulheres com SOP, um estudo por ser relato de 8 casos e um por ser uma versão



antiga de uma revisão sistemática incluída. Três revisões sistemáticas e meta-análises foram excluídas. Duas por avaliarem os sensibilizadores de insulina em desfechos de não interesse e uma de 2003 porque os estudos incluídos foram considerados em outra revisão sistemática com meta-análise mais recente que foi incluída na extração de dados.

Seis estudos foram excluídos por não avaliarem os desfechos de interesse. Três estudos foram excluídos por avaliarem a troglitazona, uma medicação retirada do mercado. Três estudos foram excluídos por compararem diferentes doses de uma mesma medicação.

Adicionais 21 estudos recuperados pela presente estratégia de busca foram excluídos, por terem sido incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises identificadas e incluídas neste relatório. Um estudo foi excluído por administrar metformina por apenas quatro dias e avaliar os desfechos em 3 meses em apenas 19 pacientes, o que não representa a prática clínica.

Ao final, 13 estudos foram considerados elegíveis (126-133, 157-161), sendo cinco revisões sistemáticas e meta-análises (126-128, 154, 158) e oito ensaios clínicos randomizados adicionais não considerados nas revisões sistemáticas incluídas (129-133, 159-161).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A apresentação dos dados foi realizada por tipo de estudo. As Tabelas 38 a 42 demonstram dados extraídos das cinco revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (126-128, 154, 158). A Tabela 38 apresenta as características das revisões sistemáticas avaliando os efeitos dos sensibilizadores de ação da insulina em pacientes com SOP enquanto a Tabela 39 apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. As Tabelas 40, 41 e 42 apresentam os resultados das meta-análises para desfechos antropométricos, metabólicos e reprodutivos, respectivamente.

As Tabelas 43 a 47 demonstram dados extraídos dos ensaios clínicos randomizados (129-133, 159-161). A tabela 43 apresenta as características dos estudos avaliando os efeitos dos sensibilizadores de ação da insulina em pacientes com SOP enquanto a Tabela 44 apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. As Tabelas 45, 46 e 47 apresentam os desfechos antropométricos, metabólicos e reprodutivos, respectivamente.



**TABELA 38 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N estudos (n participantes)	Intervenção	Controle	Risco de viés
Du et al. 2012 (154)	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar a eficácia da pioglitazona <i>versus</i> metformina em mulheres com SOP	6 estudos (278 participantes)	Pioglitazona 30mg/dia (4 estudos) 45mg/dia (1 estudo) 15mg/dia (1 estudo)	Metformina 1500mg/dia	Baixo: apesar do baixo risco de viés no planejamento e condução da revisão, os estudos incluídos, segundo os autores, apresentaram alto risco de viés - dois estudos não relataram o método de sigilo de alocação, dois estudos foram abertos, nenhum estudo relatou o tipo de análise, o que gera evidência de baixa qualidade
Du et al. 2012b (158)	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar a eficácia das tiazolinedionas <i>versus</i> placebo em mulheres com SOP	8 estudos (286 pacientes)	Roziglitazona 4mg/dia ou 4mg 2x/dia; Pioglitazona 30mg/dia ou 45mg/dia. Ambas combinadas nas meta-análises para avaliação do efeito de classe	Placebo	Alto: excluíram estudos com base em critérios metodológicos. A seleção de estudos foi realizada por revisores independentes, porém, não há menção sobre o processo de extração de dados ou avaliação do risco de viés. Excluiu pós-randomização significativas, podendo comprometer os resultados encontrados
Li et al. 2011 (126)	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar a eficácia de metformina <i>versus</i> tiazolinedionas em mulheres com SOP	10 estudos (459 participantes)	Metformina 1500mg (2 estudos) 1700mg (7 estudos) 2550mg (1 estudo)	Roziglitazona 4mg (6 estudos) 8mg (2 estudos) Pioglitazona 30mg (1 estudo) 45mg (1 estudo)	Alto: Estratégia de busca muito específica, limite inglês de idioma, sem definições de desfechos, sem especificações de unidades de medida dos desfechos, considerou como grupo controle a classe Tiazolidinedionas ao invés de separar as comparações por molécula
Naderpoor et al. 2015 (127)	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar o efeito da combinação de 1) metformina + mudança de estilo de vida <i>versus</i> mudança de estilo de vida; e efeito da 2) metformina <i>versus</i> estilo de vida em mulheres com SOP	1) 9 estudos 2) 4 estudos (608 participantes)	1) Metformina 1,5-2g/dia + mudança estilo de vida 2) Metformina 1,5-2g/dia	1) mudança de estilo de vida ± placebo 2) mudança de estilo de vida ± placebo	Moderado: a elegibilidade foi realizada por apenas um revisor e a maioria dos estudos incluídos na revisão apresentaram alto-moderado risco de viés



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N estudos (n participantes)	Intervenção	Controle	Risco de viés
Tang et al. 2012 (128)	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Avaliar a efetividade de agentes sensibilizadores da insulina na melhora de parâmetros reprodutivos e metabólicos em mulheres com SOP	43 estudos (1 dos 44 estudos incluídos avaliou inositol) (3709 participantes)	Metformina, pioglitazona ou rosiglitazona isoladas; Metformina + clomifeno	Placebo, nenhum tratamento, ou clomifeno	Moderado: Seleção, extração de dados e avaliação do risco de viés por dupla de revisores independentes. Apesar de relatarmos que gráfico de funil foi "aceitável", dados não foram apresentados e estudos potencialmente elegíveis não foram identificados (incluídos em outras RS abordando a mesma questão de pesquisa). Meta-análises utilizaram modelo de efeito fixo, a despeito da heterogeneidade estatística

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; ECRs: ensaios clínicos randomizados; SOP: síndrome dos ovários policísticos.



**TABELA 39 – CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES INCLUÍDAS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA.**

Autor, ano	N Intervenção	N Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Controle	Tempo de seguimento	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
Du et al. 2012 (154)	Pioglitazona n=141	Metformina n=137	23-29	22-30	NR	NR	3-6 meses	42/278 (15)	42/278 (15)
Du et al. 2012b (158)	Roziglitazona n=78 Pioglitazona n=58	Placebo N=150	Média mínima 23,6 (5,1); média máxima 32 (variação entre 26-36)	Média mínima 24,3 (6,0) Média máxima 34 (variação entre 29-38)	NR	NR	NR	Entre 0 e 44,29% nos estudos primários, não apresentado por grupo em todos os estudos	
Li et al. 2011 (126)	Total 459 (não apresentado por grupo)		NR	NR	Faixa de IMC: 31-36: n=3 estudos 22-25: n=2 estudos 26-29: n=4 estudos <25 versus >25: n= 1 estudo		3 a 6 meses	0-33% no total	
Naderpoor et al. 2015 (127)	259	271	Variação entre 12-39	Variação entre 12-39	>30 (exceto em 1 estudo), sendo >35 em 7 de 12 estudos	>30 (exceto em 1 estudo), sendo >35 em 7 de 12 estudos	6 meses	Intervenção (1 e 2): 71/259 (25)	Controle (1 e 2): 79/271 (29)
Tang et al. 2012 (128)	Total 3709 (não apresentado por grupo)		Média mínima 24,2 e máxima 32,8		58% das pacientes com IMC >30 (Mínimo 24,3; máximo 39,4) em ambos os grupos		Duração média dos estudos 19,5 semanas (variação entre 4 e 48 semanas)	NR, porém, reportou que 11 dos estudos apresentaram alto risco de viés por exclusões pós-randomização	

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como n/N (%).



**TABELA 40 – META-ANÁLISES AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS ANTROPOMÉTRICOS.**

Autor, ano	Comparação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )		Razão cintura-quadril		Tecido adiposo subcutâneo	
		N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)
Du et al. 2012 (154)	Pioglitazona versus metformina	6 estudos (141 pioglitazona e 137 metformina)	DMP: 0,25 (IC95% 0,01; 0,49); I <sup>2</sup> =0%; p=0,038	NA	NR	NA	NR
Du et al. 2012b (158)	Tiazolinedionas versus placebo	7 estudos (231 participantes)	DMP: 0,39 (IC95% 0,13; 0,66); I <sup>2</sup> =0%; p=0,003	NA	NR	NA	NR
Li et al. 2011 (126)	Metformina versus tiazolinedionas	<b>Em 3 meses:</b> 5 estudos (209 participantes)	<b>Em 3 meses:</b> DM: -2,47 (IC95% -3,33; -1,62); I <sup>2</sup> =55%; p<0,0001	NA	NR	NA	NR
		<b>Em 6 meses:</b> 4 estudos (199 participantes)	<b>Em 6 meses:</b> DM: -0,70 (IC95% -0,76; -0,65); I <sup>2</sup> =55%; p<0,0001				
Naderpoor et al. 2015 (127)	Metformina + mudança de estilo de vida versus mudança de estilo de vida	9 estudos (247 intervenções e 246 controles)	DM: -0,73 (IC95% -1,14; -0,32); I <sup>2</sup> =0%; p=0,0005	2 estudos (140 participantes)	DM: 0,0 (IC95% -0,03; 0,03); I <sup>2</sup> =0%; p=0,98	2 estudos (30 intervenções e 27 controles)	DM: -92,49 (IC95% -164,14; -20,84); I <sup>2</sup> =0%; p=0,01
	Metformina versus estilo de vida	4 estudos (85 participantes)	DM: 0,13 (IC95% -0,76; 1,02); I <sup>2</sup> =0%; p=0,78	NA	NR	NA	NR
Tang et al. 2012 (128)	Metformina versus placebo ou não tratamento	16 estudos (630 participantes)	DM: -0,05 (IC95% -0,31; 0,20); I <sup>2</sup> =0%; p=0,67	10 estudos (449 participantes)	DM: -0,01 (IC95% -0,01; -0,00), I <sup>2</sup> =0%; p=0,00015	NA	NR
	Rosiglitazona versus placebo ou não tratamento	3 estudos (132 participantes)	DM: 0,68 (IC95% 0,40; 0,96); I <sup>2</sup> =15%; p<0,00001	3 estudos (132 participantes)	DM -0,01 (IC95% -0,02; -0,00); I <sup>2</sup> =0%; p=0,00025	NA	NR





---

Pioglitazona versus placebo	2 estudos (63 participantes)	DM: 0,91 (IC95% -1,88; 3,70); I <sup>2</sup> =0%; p=0,52	1 estudo (28 participantes)	DM 0,02 (IC95% -0,02; 0,06); p=0,38	NA	NR
--------------------------------	---------------------------------	---	--------------------------------	--	----	----

---

IMC: índice de massa corporal; N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DMP: diferença de médias padronizadas; NA: não se aplica; NR: não reportado.



**TABELA 41 – META-ANÁLISES AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS METABÓLICOS.**

Autor, ano	Comparação	Insulina de jejum ( $\mu\text{U/ml}$ )		Glicemia de jejum (mg/dl)		Testosterona (ng/dL)		Outros desfechos	
		N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)
Du et al. 2012 (154)	Pioglitazona versus metformina	6 estudos (141 pioglitazona e 137 metformina)	DMP: -0,37 (IC95% -0,61; -0,13); $I^2=0\%$ ; $p=0,002$	5 estudos (258 participantes)	DMP: -0,21 (IC95% -0,46; 0,03); $I^2=6,9\%$ ; $p=0,089$	4 estudos (224 participantes)	DMP: -0,16 (IC95% -0,42; 0,10); $I^2=8,5\%$ ; $p=0,233$	5 estudos (249 participantes)	<b>Resistência à insulina (índice HOMA-IR):</b> DMP: -0,32 (IC95% -0,57; -0,06); $I^2=30\%$ ; $p=0,014$
Du et al. 2012b (158)	Tiazolinedionas versus placebo	7 estudos (234 participantes)	DMP: -0,81 (-1,50; -0,12); $I^2=83,4\%$ ; $p=0,021$	6 estudos (219 participantes)	DMP: -0,55 (-1,06; -0,05); $I^2=68,3\%$ ; $p=0,031$	NA	NR	NA	NR
Li et al. 2011 (126)	Metformina versus tiazolinedionas	<b>Em 3 meses:</b> 3 estudos (113 participantes) <b>Em 6 meses:</b> 3 estudos (149 participantes)	<b>Em 3 meses:</b> DM: 0,29 (IC95% -0,34; 0,92), $I^2=60\%$ ; $p=0,36$ <b>Em 6 meses:</b> DM: -0,03 (IC95% -1,29; 0,43), $I^2=82\%$ ; $p=0,94$	<b>Em 3 meses:</b> 3 estudos (93 participantes) <b>Em 6 meses:</b> 4 estudos (199 participantes)	<b>Em 3 meses:</b> DM: -0,02 mmol/L (IC95% -0,43; 0,39), $I^2=26\%$ ; $p=0,92$ <b>Em 6 meses:</b> DM: 0,33 mmol/L (IC95% -0,31; 0,97), $I^2=78\%$ ; $p=0,31$	<b>Em 3 meses:</b> 3 estudos (139 participantes) <b>Em 6 meses:</b> 3 estudos (139 participantes)	<b>Em 3 meses:</b> DM: 0,36 (IC95% 0,03; 0,69), $I^2=0\%$ ; $p=0,03$ <b>Em 6 meses:</b> DM: -0,43 (IC95% 0,03; 0,69), $I^2=0\%$ ; $p=0,33$	NA	NR
Naderpoor et al. 2015 (127)	Metformina + mudança de estilo de vida versus mudança de estilo de vida	4 estudos (108 participantes)	DM: 2,89 (IC95% -0,37; 6,15); $I^2=0\%$ ; $p=0,08$	5 estudos (66 intervenções e 59 controles)	DM: -2,16 (IC95% -5,51; 1,20); $I^2=1\%$ ; $p=0,21$	6 estudos (246 participantes)	DM: -4,27 (IC95% -11,83; 3,29); $I^2=27\%$ ; $p=0,27$	5 estudos (64 intervenções e 57 nos controles)	<b>ÁSC de concentração de insulina (<math>\mu\text{U/ml}</math>)</b> DM: 0,18 (IC95% -0,18; 0,55); $I^2=0\%$ ; $p=0,31$



Autor, ano	Comparação	Insulina de jejum ( $\mu\text{U/ml}$ )		Glicemia de jejum (mg/dl)		Testosterona (ng/dL)		Outros desfechos	
		N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)
	Metformina <i>versus</i> estilo de vida	NA	NR	2 estudos (28 participantes)	DM: -2,91 (IC95% -13,31; 7,48); $I^2=47\%$ ; $p=0,58$	3 estudos (55 participantes)	DM: -12,6 (IC95% -18,99; -6,21); $I^2=0\%$ ; $p=0,0001$	2 estudos (28 participantes)	<b>ÁSC de concentração de insulina (<math>\mu\text{U/ml}</math>)</b> DM: 0,01 (IC95% -1,11; 1,13); $I^2=53\%$ ; $p=0,99$
Tang et al. 2012 (128)	Metformina <i>versus</i> placebo ou não tratamento	14 estudos (596 participantes)	DM: -3,51 mIU/L (IC95% -6,50; -0,53); $I^2=63\%$ ; $p=0,021$	14 estudos (596 participantes)	DM: -0,15 mmol/L (IC95% -0,25; -0,06); $I^2=42\%$ ; $p=0,0013$	NA	NR	<b>PAS (mmHg):</b> DM: -3,59 (IC95% -5,13; -2,04), $I^2=57\%$ ; $p<0,00001$ <b>PAS:</b> 7 estudos (379 participantes) <b>PAD (mmHg):</b> DM: -0,14 (IC95% -1,35; 1,07), $I^2=21\%$ ; $p=0,83$	
	Rosiglitazona <i>versus</i> placebo ou não tratamento	2 estudos (80 participantes)	DM: -3,98 mIU/L (IC95% -9,38; 1,42), $I^2=0\%$ ; $p=0,15$	3 estudos (132 participantes)	DM: -0,21 mmol/L (IC95% -0,39; -0,04), $I^2=0\%$ ; $p=0,017$	NA	NR	<b>Colesterol total (mmol/L):</b> 10 estudos (562, n participantes) <b>Triglicérides:</b> 7 estudos (309 participantes) <b>Colesterol total (mmol/L):</b> DM: -0,14 (IC95% -0,31; 0,02); $I^2=62\%$ ; $p=0,088$ <b>Triglicérides (mmol/L):</b> DM: 0,14 (IC95% -0,05; 0,32); $I^2=0\%$ ; $p=0,34$	
								<b>PAS (mmHg):</b> DM -2,0 (IC95% -3,95; -0,05); $p=0,044$ <b>PAD (mmHg):</b> DM -0,20 (IC95% -1,72; 1,32); $p=0,08$ <b>Colesterol total (mmol/L):</b>	



Autor, ano	Comparação	Insulina de jejum ( $\mu\text{U/ml}$ )		Glicemia de jejum (mg/dl)		Testosterona (ng/dL)		Outros desfechos	
		N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n partic.)	Medidas de Associação (IC95%)
								2 estudos (80 participantes)	DM -0,20 (IC95% -0,21; -0,19), $I^2=0\%$ ; $p<0,00001$
								<b>Triglicérides:</b> 1 estudo (26 participantes)	<b>Triglicérides (mmol/L):</b> DM 1,0 (IC95% 0,89; 1,11); $p<0,00001$ n
	Pioglitazona versus placebo	2 estudos (63 participantes)	DM: -1,46 mIU/L (IC95% -3,97; 1,06), $I^2=0\%$ ; $p=0,26$	NA	NR	NA	NR	NA	NR

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DMP: diferença de médias padronizadas; HOMA-IR: índice de resistência à insulina; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; ASC: área sob a curva; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica



**TABELA 42 – META-ANÁLISES AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS REPRODUTIVOS E SINAIS DE SOP.**

Autor, ano	Comparação	Hirsutismo		Fertilidade		Menstruação	
		N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)
Du et al. 2012 (154)	Pioglitazona versus metformina	4 estudos (95 pioglitazona e 94 metformina)	<b>Escore FG:</b> DMP: -0,03 (IC95% -0,31; 0,26); I <sup>2</sup> =0%; p=0,854	NA	NR	NA	NR
Du et al. 2012b (158)	Tiazolinedionas versus placebo	<b>Escore FG:</b> 5 estudos (140 participantes)  <b>Níveis de andrógenos:</b> 8 estudos (286 participantes)	<b>Escore FG:</b> DMP: -0,24 (IC95% -0,57; 0,10); I <sup>2</sup> =5,3%; p=0,169  <b>Níveis de andrógenos:</b> DMP: -0,28 (IC95% -0,64; 0,09); I <sup>2</sup> =57%; p=0,141	NA	NR	NA	NR
Li et al. 2011 (126)	Metformina versus tiazolinedionas	2 estudos (144 participantes)	<b>Hirsutismo em 6 meses:</b> DM: 1,6 (IC95% -0,47; 3,67); I <sup>2</sup> =81%; p=0,13	<b>Ovulação:</b> 2 estudos (55 participantes)  <b>Gestação:</b> 2 estudos (144 participantes)	<b>Ovulação em 3 meses:</b> OR: 1,25 (IC95% 0,30; 5,19); I <sup>2</sup> =11%; p=0,73  <b>Gestação em 3 meses:</b> OR: 0,90 (0,23; 3,54); I <sup>2</sup> =0%; p=0,88	4 estudos (144 participantes)	<b>Menstruação em 3 meses:</b> OR: 0,72 (IC95% 0,37; 1,41), I <sup>2</sup> =0%; p=0,34
Naderpoor et al. 2015 (127)	Metformina + mudança de estilo de vida versus mudança de estilo de vida	<b>Escore FG:</b> 4 estudos (113 participantes)  <b>Acne:</b> 2 estudos (54 participantes)	<b>Escore FG:</b> DM: 0,67 (IC95% -2,40; 3,73); I <sup>2</sup> =8%; p=0,67  <b>Acne (n° de lesões):</b> DM: 1,13 (IC95% -0,85; 3,11); I <sup>2</sup> =0%; p=0,26	NA	NR	3 estudos (35 participantes em cada grupo)	<b>Menstruação (ciclos/6-12 meses):</b> DM: 1,06 (IC95% 0,30; -1,82); I <sup>2</sup> =0%; p=0,006



Autor, ano	Comparação	Hirsutismo		Fertilidade		Menstruação	
		N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)
	Metformina versus estilo de vida	NA	NR	NA	NR	3 estudos (55 participantes)	<b>Menstruação (ciclos/6-12 meses):</b> DM: -0,02 (IC95% -0,49; 0,45); I <sup>2</sup> =0%; p=0,93
Tang et al. 2012 (128)	Metformina versus placebo ou não tratamento	NA	NR	<b>Taxa de nascidos vivos:</b> 3 estudos (115 participantes) <b>Gestação clinicamente comprovada:</b> 8 estudos (707 participantes) <b>Taxa de ovulação:</b> 15 estudos (1208 participantes) <b>Aborto:</b> 3 estudos (279 participantes)	<b>Taxa de nascidos vivos:</b> OR: 1,8 (IC95% 0,52-6,16), I <sup>2</sup> =0%; p=0,35 <b>Gestação clinicamente comprovada:</b> OR 2,31 (IC95% 1,52; 3,51), I <sup>2</sup> =45%; p=0,000088 <b>Taxa de ovulação:</b> OR 1,81 (IC95% 1,13; 2,93); I <sup>2</sup> =20%; p=0,08 <b>Aborto:</b> OR 0,36 (IC95% 0,09; 1,47), I <sup>2</sup> =0%; p=0,15	<b>Regularização da frequência:</b> 7 estudos (427 participantes)	<b>Regularização da frequência:</b> OR 1,72 (IC95% 1,14; 2,61), I <sup>2</sup> =54%; p=0,01
	Rosiglitazona versus placebo ou não tratamento	NA	NR	<b>Taxa de ovulação:</b> 1 estudo (64 participantes)	<b>Taxa de ovulação:</b> OR 1,91 (IC95% 0,70; 5,22); p=0,21	<b>Regularização da frequência:</b> 2 estudos (100 participantes)	<b>Regularização da frequência:</b> OR 5,59 (IC95% 2,20; 14,19), I <sup>2</sup> =12%; p=0,0003
	Pioglitazona versus placebo	NA	NR	NA	NR	<b>Regularização da frequência:</b> 2 estudos (70 participantes)	<b>Regularização da frequência:</b> OR 8,88 (IC95% 2,35; 33,61), I <sup>2</sup> =0%; p=0,0013



Autor, ano	Comparação	Hirsutismo		Fertilidade		Menstruação	
		N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)	N estudos (n participantes)	Medidas de Associação (IC95%)
				<b>Taxa de nascidos vivos:</b> 7 estudos (907 participantes)	<b>Taxa de nascidos vivos:</b> OR: 1,16 (IC95% 0,85-1,56), I <sup>2</sup> =35%; p=0,35		
				<b>Gestação clinicamente comprovada:</b> 11 estudos (1208 participantes)	<b>Gestação clinicamente comprovada:</b> OR 1,51 (IC95% 1,17- 1,96), I <sup>2</sup> =49%; p=0,0018		
	Metformina + clomifeno versus clomifeno	NA	NR	<b>Taxa de ovulação:</b> 18 estudos (3265 participantes)	<b>Taxa de ovulação:</b> OR 1,73 (IC95% 1,50; 2,00), I <sup>2</sup> =62%; p<0,00001	NA	NR
				<b>Aborto:</b> 7 estudos (837 participantes)	<b>Aborto:</b> OR 1,61 (IC95% 1,00; 2,60), I <sup>2</sup> =0%; p=0,05		

N: número de estudos incluídos; n: número de participantes; IC95%: intervalo de confiança de 95%; Score FG: score Ferriman–Gallwey; DMP: diferença de médias padronizadas; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; OR: razão de chances (*odds ratio*).



**TABELA 43 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA EM PACIENTES COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	ECR, aberto	Comparar a eficácia de metformina e rosiglitazona na hiperinsulinemia e hiperandrogenia,	Metformina 1500 mg/dia, n=31	Rosiglitazona 4 mg/dia, n=30	Alto: Não há descrição do sigilo da alocação, estudo aberto
<b>Billa et al. 2009 (159)</b>	ECR, controlado por placebo, unicêntrico	Avaliar os efeitos da metformina em pacientes com e sem SOP (critérios de Rotterdam). Apenas dados referentes às pacientes com SOP foram coletadas	Metformina 850mg 2x/dia por média de 40 dias (variando entre 28-60), n=16 pacientes	Placebo, n=16 pacientes	Alto: Apenas o resumo menciona que o estudo foi randomizado. Não há descrição sobre método de randomização, sigilo da alocação e apesar de o estudo ser controlado por placebo, detalhes sobre cegamento não foram mencionados
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	ECR, controlado por placebo, unicêntrico	Avaliar os efeitos da metformina <i>versus</i> placebo, ambos os grupos recebendo orientações de alteração de estilo de vida, em desfechos clínicos, endócrinos e metabólicos em adolescentes com SOP e hiperinsulinemia,	Metformina 1500 mg/dia por 12 semanas, n=11	Placebo por 12 semanas, n=11	Alto: Não há descrição do sigilo da alocação, esquemas de cegamento de tipos de análise
<b>Mohiyiddeen et al. 2013 (131)</b>	ECR	Avaliar os efeitos de metformina de baixa dose <i>versus</i> rosiglitazona em desfechos clínicos, bioquímicos e de imagem em mulheres com SOP	Metformina 1000mg/dia por 3 meses, n=17	Rosiglitazona 4 mg/dia por 3 meses, n=18	Alto: sem descrição do método de sigilo de alocação, estudo aberto, não há descrição do tipo de análise realizada e não há relato do número de pacientes considerados nas análises. Os testes de hipóteses foram aplicados apenas para as variações intra-grupos e não entre os grupos
<b>Palomba et al. 2007 (160)</b>	ECR, controlado por placebo, unicêntrico	Avaliar os efeitos da metformina na sensibilidade à insulina em mulheres com SOP anovulatória, peso normal, entre 20-30 anos	Metformina 850mg 2x/dia durante 12 meses, n=15 pacientes	Placebo durante 12 meses, n=15 pacientes	Alto: Randomização simples e sigilo mantido até a alocação das intervenções (segundo descrição), porém, foi descrito que profissionais e pacientes foram cegos durante os 24 meses do estudo. Não há descrição dos tipos de análise
<b>Romero et al. 2004 (132)</b>	ECR	Avaliar o efeito de sensibilizadores de insulina sensibilizadores em mulheres com SOP pré-menopausa (15 a 36 anos de idade), com ou sem resistência à insulina	Metformina (1,5 ou 2g/dia), entre 6 e 32 semanas	Rosiglitazona (4 ou 8 mg/dia), entre 6 e 32 semanas	Alto: Não há descrição do sigilo da alocação, esquemas de cegamento de tipos de análise
<b>Shahebrahimi et al. 2016 (133)</b>	ECR unicêntrico, estratificado por idade, peso, presença de hirsutismo e história de disfunção menstrual	Comparar os efeitos do tratamento com metformina <i>versus</i> pioglitazona em pacientes com SOP (critérios de Rotterdam)	Metformina 500mg 3x/dia durante 3 meses, n=28 participantes	Pioglitazona 30mg/dia durante 3 meses, n=28 participantes	Alto: não há descrição sobre randomização, sigilo da alocação, cegamento de pacientes, investigadores, avaliadores de desfecho, e tipos de análises





Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Intervenção	Controle	Risco de viés
Zahra et al. 2016 (161)	ECR, controlado por placebo, multicêntrico	Avaliar os efeitos da metformina em desfechos metabólicos e endócrinos em mulheres com SOP	Metformina, máxima dose 500mg 3x dia, por 3 meses	Placebo, 3x dia, por 3 meses	Alto: Não há descrição de nenhum dos domínios considerados pela ferramenta de risco de viés para ECR da Cochrane

ECR: ensaio clínico randomizado; n: número de participantes; SOP: síndrome dos ovários policísticos.



**TABELA 44 – CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES INCLUÍDAS NOS ESTUDOS AVALIANDO OS EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA.**

Autor, ano	N Intervenção	N Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Controle	Tempo de seguimento	Perda de seguimento Intervenção	Perda de seguimento Controle
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	Metformina n=31	Rosiglitazona n=30	22,81 (4,52)	23,20 (3,36)	27,66 (5,44)	26,94 (5,24)	12 meses	4/31 (13)	5/30(17)
<b>Billa et al. 2009 (159)</b>	Metformina n=16	Placebo n=16	26,1 (5,2), n=15	24,2 (3,5), n=15	28,6 (3,1), n=15	27,3 (4,3), n=15	Média 40 dias (variando entre 28-60) após início da intervenção (ou placebo)	1/16 (6,2)	1/16 (6,2)
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	Metformina n=11	Placebo n=11	16,07 (0,97)	16,08 (1,39)	33,6 (5,6)	30,81 (3,0)	3 meses	Ambos os grupos: 1/22 (5)	
<b>Mohiyiddeen et al. 2013 (131)</b>	Metformina n=17	Rosiglitazona n=18	29,0 (1,0)	30,0 (0,9)	29,1 (1,0)	29,7 (1,0)	3 meses	Ambos os grupos: 5/40 (12,5)	
<b>Palomba et al. 2007 (160)</b>	Metformina n=15	Placebo n=15	24,3 (3,1) n=14	24,8 (2,7) n=13	22,4 (2,7) n=14	22,7 (1,9) n=13	24 meses (12 meses em tratamento e 12 meses após suspensão do tratamento), Dados coletados referente ao período em tratamento)	1/15 (6,6) por gravidez	2/15 (13,3) por não adesão ao protocolo
<b>Romero et al. 2004 (132)</b>	Metformina n=20	Rosiglitazona n=20	24,3 (2,1)	25,8 (1,2)	NR	NR	NR	4/20 (20)	7/20 (35)
<b>Shahebrahimi et al. 2016 (133)</b>	Metformina, n=28	Pioglitazona n=28	27,5 (3,68)	27,57 (5,91)	27,71 (4,36)	28,28 (4,49)	3 meses após início do tratamento	De acordo com os denominadores das proporções finais, não houve perda de seguimento	
<b>Zahra et al. 2016 (161)</b>	Metformina n=20	Placebo n=20	25,8 (6,1)	27,0 (6,3)	26,7 (6,5)	29,6 (9,9)	3 meses	NR	NR

n: número de participantes; IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



**TABELA 45 – EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS ANTROPOMÉTRICOS.**

Autor, ano	IMC			Razão cintura-quadril Intervenção			Outros		
	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	3 meses: 27,44 (5,37) 6 meses: 27,35 (5,27) 12 meses: 27,50 (5,25)	3 meses: 26,78 (5,2) 6 meses: 26,58 (5,2) 12 meses: 27,55 (6,0)	NR	3 meses: 0,86 (0,06) 6 meses: 0,86 (0,06) 12 meses: 0,86 (0,06)	3 meses: 0,81 (0,02) 6 meses: 0,81 (0,02) 12 meses: 0,81 (0,02)	NR	NR	NR	NA
<b>Billa et al. 2009 (159)</b>	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	Alteração em relação ao baseline: -0,16	Alteração em relação ao baseline: -0,19	p>0,05 (IC95% -1,01; 0,32)	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Mohiyiddeen et al. 2013 (131)</b>	29,12 (0,98)	30,50 (0,89)	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Palomba et al. 2007 (160)</b>	6 meses: 22,2 (2,0) 12 meses: 22,2 (2,1)	6 meses: 22,6 (2,0) 12 meses: 22,6 (1,9)	p=NS	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Romero et al. 2004 (132)</b>	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Shahebrahimi et al. 2016 (133)</b>	27,43 (4,45)	28,55 (4,34)	p=NS	NR	NR	NA	Peso (kg): 71,54 (12,27) Circunferência da cintura (cm): 89,91 (9,1)	Peso (kg): 73,25 (12,75) Circunferência da cintura (cm): 90,36 (9,86)	Peso: NR Circunferência: p=0,011
<b>Zahra et al. 2016 (161)</b>	25,3 (5,7)	29,7 (9,7)	p>0,05	NR	NR	NA	NR	NR	NA

IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado; NA: não se aplica; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).





**Tabela 46 – Efeitos dos sensibilizadores de ação da insulina versus controle sobre desfechos metabólicos.**

Autor, ano	Insulina e relacionados			Glicemia e relacionados			Testosterona e relacionados			Outros		
	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	Insulina (µU/mL) 3m: 9,94 (2,41) 6m: 9,28 (3,25) 12m: 8,94 (2,39)	Insulina (µU/mL) 3m: 9,55 (3,11) 6m: 8,22 (3,68) 12m: 8,02 (3,78)	NR	Glicemia (mg/dL) 3m: 80,19 (1,39) 6m: 82,61 (1,94) 12m: 81,94 (1,29)	Glicemia (mg/dL) 3m: 76,80 (1,56) 6m: 78,00 (2,18) 12m: 77,40 (1,30)	NR	Testosterona (ng/mL) 3m: 0,96 (0,60) 6m: 0,92 (0,33) 12m: 0,90 (0,31)	Testosterona (ng/mL) 3m: 1,49 (0,45) 6m: 1,06 (0,54) 12m: 1,01 (0,64)	NR	NR	NR	NA
	QUICKI 3m: 0,65 (0,02) 6m: 0,67 (0,02) 12m: 0,66 (0,02)	QUICKI 3m: 0,68 (0,02) 6m: 0,72 (0,03) 12m: 0,70 (0,02)		HOMA 3m: 2,77 (0,22) 6m: 2,58 (0,20) 12m: 1,90 (0,16)								
	HOMA 3m: 3,90 (0,19) 6m: 3,84 (0,20) 12m: 2,76 (0,17)											
<b>Billa et al. 2009 (159)</b>	Insulina (µU/mL): 7,9 (2,5)	Insulina (µU/mL): 11,1 (6,3)	p<0,05	Glicemia (mg/dL) 82,6 (9,2)	Glicemia (mg/dL) 89,1 (11,9)	NS	Testosterona (ng/mL) 0,8 (0,6)	Testosterona (ng/mL) 1,0 (0,7)	p<0,05	NR	NR	NA
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	Diferença média em relação ao basal: Insulina (ASC µU/mL*min): -3662	Diferença média em relação ao basal: Insulina (ASC µU/mL*min): 2093	Insulina: p>0,05 (IC95% -17,531; 6024) QUICKI: p>0,05 (IC95%: -0,03; 0,05)	Diferença média em relação ao basal: Glicemia (mg/dL):	Diferença média em relação ao basal: Glicemia (mg/dL):	p>0,05 (IC95%: -3,42; 5,22)	Diferença média em relação ao basal: Testosterona (ng/mL): -38,3	Diferença média em relação ao basal: Testosterona (ng/mL): -0,86	p<0,05 (IC95%: -0,0 -0,29)	NR	NR	NA



Autor, ano	Insulina e relacionados			Glicemia e relacionados			Testosterona e relacionados			Outros		
	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação
	QUICKI: 0,00	QUICKI: -0,01	HOMA: p>0,05 (IC95%: -9,26; 5,42)	0,31	0,36							
	HOMA: -1,06	HOMA: 0,86										
<b>Mohiyid deen et al. 2013 (131)</b>	Insulina: 11,76 mIU/ml (2,95)	Insulina: 13,57 mIU/ml (1,47)	NR	Glicemia: 4,53 mmol/l (0,17)	Glicemia: 4,56 mmol/l (0,16)	NR	Testosterona: 1,94 mmol/l (0,19)	Testosterona: 2,04 mmol/l (0,18)	NR	NR	NR	NA
	Razão glicemia / insulina: 21,08 (6,71)	Razão glicemia / insulina: 7,91 (1,59)					FAI: 9,27 (2,33)	FAI: 8,11 (1,66)				
	QUICKI: 0,372 (0,016)	QUICKI: 0,336 (0,007)										



Autor, ano	Insulina e relacionados			Glicemia e relacionados			Testosterona e relacionados			Outros				
	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação		
Palomba et al. 2007 (160)	NR	NR	NA	Taxa de captação de glicose (mmol/kg x min): 6m: 46,2 (5,5) 12m: 46,1 (5,6)	Taxa de captação de glicose (mmol/kg x min): 6m: 41,1 (5,7) 12m: 41,6 (5,4)	p<0,05 (6 e 12 meses)	Testosterona (ng/mL): 6m: 0,7 (0,5) 12m: 0,7 (0,5)	Testosterona (ng/mL): 6m: 1,9 (0,3) 12m: 1,7 (0,4)	Testosterona: p<0,05 (6 e 12m)	Androstenediona (ng/mL): 6m: 1,7 (0,2) 12m: 1,8 (0,3)	Androst.: NS	LDL (mg/dL): 6m: 61,9 (23,2) 12m: 61,9 (19,3)	LDL (mg/dL): 6m: 69,6 (30,9) 12m: 69,6 (34,8)	p<0,05 (6 e 12 meses)
Romero et al. 200 (132)	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA		
Shahebrahimi et al. 2016 (133)	Insulinemia (u/L): 15 (7,97)	Insulinemia (u/L): 18,73 (10,14)	NR	Glicemia (mg/dL): 81,46 (10,89)	Glicemia (mg/dL): 83,25 (8,51)	NR	Testosterona (ng/dL): 0,59 (0,39)	Testosterona (ng/dL): 0,79 (0,49)	NR	PAS: 107,1 (9,7)	PAS: 117 (16,2)	PAD: 66,61 (9,8)	PAD: 72,7 (13,15)	NR



Autor, ano	Insulina e relacionados			Glicemia e relacionados			Testosterona e relacionados			Outros		
	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação	Intervenção	Controle	p para comparação
										111,39 (48,13)	113,93 (56,08)	
										HDL (mg/dL): 45,79 (8,87)	HDL (mg/dL): 48,11 (11,43)	
										LDL (mg/dL): 85,46 (18,46)	LDL (mg/dL): 96,21 (26,06)	
										Colesterol total (mg/dL): 156,36 (22,10)	Colesterol total (mg/dL): 167,07 (28,14)	
<b>Zahra et al. 2016 (161)</b>	Insulina: 14,1 IU/L (9,3)	Insulina: 18,6 IU/L (6,4)	Insulina: p>0,05	Glicemia: 100,8 (5,3)	Glicemia: 105,6 (6,1)	p>0,05	NR	NR	NA	NR	NR	NA
	HOMA: 3,5 (2,3)	HOMA: 4,8 (1,7)	HOMA: p>0,05									

3m: 3 meses; 6m: 6 meses; 12m: 12 meses; QUICKI: índice quantitativo de sensibilidade à insulina (*quantitative insulin sensitivity check index*); HOMA: índice de resistência à insulina (*insulin resistance index*); NR: não reportado; NA: não se aplica; NS: não significativo; ASC: área sob a curva; IC95%: intervalo de confiança de 95%; FAI: Índice de andrógenos livres em %; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).





**TABELA 47 – EFEITOS DOS SENSIBILIZADORES DE AÇÃO DA INSULINA VERSUS CONTROLE SOBRE DESFECHOS REPRODUTIVOS E SINAIS DE SOP.**

Autor, ano	Hirsutismo			Fertilidade			Menstruação		
	Intervenção	Controle	p para a comparação	Intervenção	Controle	p para a comparação	Intervenção	Controle	p para a comparação
<b>Ahmad et al. 2008 (129)</b>	Escore FG: 3 meses: 8,63 (2,71) 6 meses: 6,51 (1,95) 12 meses: 6,21 (2,74)	Escore FG: 3 meses: 9,15 (1,91) 6 meses: 8,92 (1,63) 12 meses: 8,90 (1,71)	NR	Ovulação: 3 meses: 8/31 (26) 6 meses: 15/31 (48) 12 meses: 19/31 (61)	Ovulação: 3 meses: 7/30 (23) 6 meses: 15/30 (15) 12 meses: 22/30 (73)	NR	Menstruação regular: 3 meses: 14/31 (45) 6 meses: 28/31 (90) 12 meses: 30/31 (96)	Menstruação regular: 3 meses: 10/30 (33) 6 meses: 18/30 (60) 12 meses: 28/30 (90)	NR
<b>Billa et al. 2009 (159)</b>	NR	NR	NA	Ovulação: 9/15 (60)	Ovulação: 4/15 (26,5)	NR	NR	NR	NA
<b>Bridger et al. 2006 (130)</b>	Diferença média em relação ao basal: Escore FG: 0	Diferença média em relação ao basal: Escore FG: 0	NR				Retorno menstruação: 10/11 (91)	Retorno menstruação: 4/11 (36)	NR
<b>Mohiyiddeen et al. 2013 (131)</b>	NR	NR	NA	Volume ovariano (ml): 7,45 (0,88) Folículos ovarianos: 13,18 (1,13)	Volume ovariano (ml): 7,95 (0,49) Folículos ovarianos: 13,61 (1,29)	NR	Melhora na menstruação: 11/14 (78,6)	Melhora na menstruação: 7/14 (50)	p=0,24
<b>Palomba et al. 2007 (160)</b>	Escore FG: 6 meses: 6,1 (2,4) 12 meses: 5,8 (2,1)	Escore FG: 6 meses: 10,7 (1,8) 12 meses: 11,1 (1,9)	p<0,05 (6 e 12 meses)	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Romero et al. 2004 (132)</b>	NR	NR	NA	Recuperação do ciclo ovulatório normal: 13/15 (87) Sucesso na gravidez: 5/12 (42)	Recuperação do ciclo ovulatório normal: 5/11 (45,5) Sucesso na gravidez: 1/5 (20)	NR	Recuperação da menstruação normal (pelo menos 3 ciclos consecutivos): 15/16 (93,8)	Recuperação da menstruação normal (pelo menos 3 ciclos consecutivos): 11/13 (85)	NR
<b>Shahebrahi mi et al. 2016 (133)</b>	Acne: 12/28 (42,9) Alopécia: 11/28 (39,3)	Acne: 5/28 (17,9) Alopécia: 9/28 (32,1)	Acne: p=0,735 Alopécia: p=0,781	NR	NR	NA	Oligomenoreia: 13/28 (46,4) Amenorreia: 0	Oligomenoreia: 11/28 (39,3) Amenorreia: 1/28 (3,6)	Oligomenoreia: a: p=0,525 Amenorreia: NR
<b>Zahra et al. 2016 (161)</b>	NR	NR	NA	Volume final dos ovários (mm): 9,1	Volume final dos ovários (mm): 11,1	p<0,05	NR	NR	NA

Escore FG: escore Ferriman–Gallwey; NR: não reportado; NA: não se aplica. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



**RECOMENDAÇÃO:** A metformina é recomendada em mulheres com SOP que não atingiram as metas de controle metabólico em uso de AHC ou que apresentam contra-indicação a esses. As doses mais altas (até 2,50g/dia), quando toleradas, devem ser indicadas, por levar a resultados melhores em relação a dose inferior (1,5g/dia) (27, 64-66). **(GRADE: recomendação condicional a favor; qualidade da evidência: baixa).**

As tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) não são recomendadas em mulheres com SOP, por não haver evidências a favor de superioridade das mesmas em relação à metformina em parâmetros metabólicos e hormonais (49). É importante salientar que a pioglitazona pode levar a ganho de peso, devido à retenção hídrica, e tem potencial teratogênico, não devendo ser utilizada (67). **(GRADE: recomendação forte contra; qualidade da evidência: alta).**



**Questão de Pesquisa 12:** Qual a eficácia e segurança da metformina em mulheres grávidas com SOP?

### 1) Estratégia de busca

#### MEDLINE via Pubmed:

(((((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein Leventhal Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome))) AND ("Metformin"[Mesh] OR Metformin Hydrochloride OR Metformin HCl)))) AND (((("Pregnant Women"[Mesh] OR pregnant woman OR pregnant women)) OR ("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancies OR Gestation))

Total: 485 referências

Data acesso 10/06/2017

#### EMBASE:

'ovary polycystic disease'/exp AND [embase]/lim OR 'ovary polycystic disease' AND [embase]/lim AND ('metabolic disorder'/exp AND [embase]/lim OR 'metabolic disorder' AND [embase]/lim) AND ('insulin sensitizing agent'/exp OR 'insulin sensitizing agent' AND [embase]/lim)

Total: 379 referências

Data acesso 10/06/2017

### 2) Seleção das evidências

A busca nas bases resultou em 864 referências (485 no MEDLINE e 379 no EMBASE). Destas, 244 estavam duplicadas e foram excluídas, restando 620 referências para triagem pela leitura de título e resumo. Quarenta e cinco referências tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destes, 37 foram excluídas devido às razões descritas a seguir.

Foram identificadas nove revisões sistemáticas, porém apenas três foram incluídas para a elaboração deste relatório. Quatro revisões foram excluídas em detrimento de outras mais



recentes e completas. Duas revisões avaliaram o efeito da metformina apenas no período pré-gestacional.

Vinte e um estudos primários foram excluídos por terem sido incluídos nas três revisões sistemáticas com meta-análise elegíveis. Adicionalmente, cinco estudos foram excluídos por serem análises post hoc de estudos primários, um estudo avaliou apenas desfechos em filhos de mulheres com SOP que utilizaram metformina durante a gestação, um estudo não avaliou desfechos clínicos de interesse, outro incluiu um subgrupo de apenas sete pacientes com SOP randomizados para receber metformina ou placebo e não descreveu em que momento ocorreu a gestação (antes ou após receber as intervenções), e dois utilizaram como comparador pacientes sem SOP impossibilitando a avaliação do efeito da intervenção.

Por fim, oito estudos foram considerados elegíveis (162-169), sendo três revisões sistemáticas (162-164) e cinco estudos comparativos não randomizados (165-169), um deles publicado como resumo de congresso (168).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A Tabela 53 apresenta as características das revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram os estudos que investigaram o efeito da metformina em mulheres grávidas com SOP. A Tabela 54 apresenta as características dos pacientes incluídos nas revisões. A Tabela 55 apresenta as meta-análises avaliando desfechos relacionados à gestação com o uso da metformina em mulheres com SOP. A Tabela 56 apresenta as características dos estudos primários que avaliaram os estudos que investigaram o efeito da metformina em mulheres grávidas com SOP. A Tabela 57 apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos e a Tabela 58 apresenta os desfechos apresentados nos estudos primários.



**TABELA 48 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES QUE AVALIARAM OS ESTUDOS QUE INVESTIGARAM O EFEITO DA METFORMINA EM MULHERES GRÁVIDAS COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	N de estudos incluídos e total de participantes	Risco de viés
<b>Gilbert et al. 2006 (162)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de estudos comparativos	Avaliar os estudos que investigaram o uso de metformina durante a gravidez de mulheres com SOP e sua associação com más formações fetais	5 estudos, totalizando 202 participantes	Alto. Não há descrição adequada da metodologia de revisão sistemática, os estudos incluídos não tiveram suas características extraídas e não foram avaliados metodologicamente
<b>Tan et al. 2016 (163)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de estudos comparativos prospectivos e retrospectivos	Avaliar os estudos que investigaram o uso da metformina em mulheres grávidas com SOP em desfechos relacionados à gestação	11 estudos, totalizando 1496 participantes	Moderado. Os autores não avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos
<b>Zhuo et al. 2014 (164)</b>	Revisão sistemática e meta-análise de estudos comparativos	Avaliar os estudos que investigaram o uso da metformina em mulheres grávidas com SOP no desfecho diabetes gestacional	13 estudos, totalizando 1319 participantes	Moderado. Não utilizou uma ferramenta validada para avaliação de risco de viés nos estudos incluídos, só avaliou o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados. Os estudos incluídos na revisão sistemática, segundo os autores, apresentaram baixo risco de viés

N: número de estudos; SOP: síndrome dos ovários policísticos.



**TABELA 49 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES.**

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Controle
<b>Gilbert et al. 2006 (162)</b>	Metformina, não descreve as doses utilizadas nos estudos	Mulheres não tratadas com metformina	NR	NR	NR	NR
<b>Tan et al. 2016 (163)</b>	Metformina 1000-2500 mg/dia	Mulheres que descontinuaram metformina após diagnóstico de gravidez, ou placebo ou não tratamento	NR	NR	Variação entre 27,1-32,1	Variação entre 26,1-33,2
<b>Zhuo et al. 2014 (164)</b>	Metformina 1500-2500 mg/dia	Placebo ou não tratamento	Variação entre 28-30	Variação entre 26-31	Variação entre 29,2-33,5	Variação entre 27,97-39,3

IMC: índice de massa corporal; mg: miligramas; NR: não reportado.



**TABELA 50 – DESFECHOS COMBINADOS (META-ANÁLISE) RELACIONADOS À GESTAÇÃO COM O USO DA METFORMINA EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Diabetes Gestacional Medidas de Associação (IC95%); I <sup>2</sup>	p para a comparação	Aborto Medidas de Associação (IC95%); I <sup>2</sup>	p para a comparação	Parto prematuro Medidas de Associação (IC95%); I <sup>2</sup>	p para a compara ção	Anormalidades fetais Medidas de Associação (IC95%); I <sup>2</sup>	p para a comparação
<b>Gilbert et al. 2006 (162)</b>	NR	NA	NR	NA	NR	NA	5 estudos, 202 participantes: OR 0,33 (IC95% 0,07-1,56); I <sup>2</sup> =0%	p=0,16
<b>Tan et al. 2016 (163)</b>	<b>ECR</b> (3 estudos): OR 0,75 (IC95% 0,16-3,42); I <sup>2</sup> =70%	p=0,71	<b>ECR</b> (1 estudo): OR 1,04 (IC95% 0,06-17,38); I <sup>2</sup> =NA	p=0,98	<b>ECR</b> (3 estudos): OR 0,38 (IC95% 0,16-0,90); I <sup>2</sup> =0%	p=0,03	<b>ECR</b> (1 estudo): OR 0,91 (IC95% 0,17- 4,77); I <sup>2</sup> =NA	p=0,91
	<b>NECR</b> (4 estudos): OR 0,14 (IC95% 0,09-0,24); I <sup>2</sup> =0%	p<0,00001	<b>NECR</b> (5 estudos): OR 0,19 (IC95% 0,12-0,30); I <sup>2</sup> =0%	p< <0,00001	<b>NECR</b> (3 estudos): OR 0,29 (IC95% 0,13- 0,67); I <sup>2</sup> =18%	p=0,004	<b>NECR</b> (5 estudos): OR 0,78 (IC95% 0,14- 4,27); I <sup>2</sup> =0%	p=0,78
<b>Zhuo et al. 2014 (164)</b>	<b>ECR</b> (5 estudos, 289 participantes): OR 1,07 (IC95% 0,60- 1,92); I <sup>2</sup> =0%	p=0,82	NR	NA	NR	NA	NR	NA
	<b>NECR</b> (8 estudos, 1030 participantes): OR 0,19 (IC95% 0,13, 0,27); I <sup>2</sup> =0%	p<0,00001						

IC95%: Intervalo de confiança de 95%; I<sup>2</sup>: estatística de heterogeneidade de *Higgins*; NR: não reportado; NA: não se aplica; ECR: ensaios clínicos randomizados; NECR: estudos comparativos não randomizados; OR: razão de chances (*odds ratio*).



**TABELA 51 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS AVALIANDO O EFEITO DA METFORMINA EM MULHERES GRÁVIDAS COM SOP.**

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de viés
<b>Ainuddin et al. 2015 (165)</b>	Estudo comparativo não randomizado (o grupo intervenção foi prospectivo e o controle retrospectivo)	Avaliar se a terapia com metformina na gravidez reduz o desenvolvimento de diabetes gestacional em mulheres com SOP	Metformina 1500mg/dia, em 3 doses	Sem uso de metformina ou que descontinuou a metformina ao diagnóstico de gravidez	Alto: Não houve ajuste nas análises para nenhuma das variáveis de base, onde algumas foram significativamente diferentes entre os grupos
<b>Al-Biate, 2015 (166)</b>	Estudo comparativo não randomizado prospectivo	Avaliar a eficácia da terapia com metformina na redução da perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com SOP	Metformina 1000mg/dia	Descontinuou a metformina ao diagnóstico de gravidez	Alto: Não houve ajuste nas análises para nenhuma das variáveis de base
<b>Kovo et al. 2006 (167)</b>	Estudo comparativo não randomizado retrospectivo	Avaliar o efeito do tempo de exposição à metformina em neonatos de mulheres com SOP	Metformina 1500mg/dia no 2° ou 3° trimestre ou até final gestação	Metformina 1500mg/dia até final 1° trimestre	Alto: Não houve ajuste nas análises para nenhuma das variáveis de base, análise retrospectiva de dados
<b>Macesic et al. 2013 (168)</b>	Estudo comparativo não randomizado	Avaliar o uso da metformina em desfechos relacionados à gestação em mulheres com SOP	Metformina 1500mg/dia + mudanças estilo de vida	Mudanças estilo de vida	Alto: Não houve ajuste nas análises para nenhuma das variáveis de base, ausência de informações sobre desfecho
<b>Sohrabvand et al. 2009 (169)</b>	Estudo comparativo não randomizado prospectivo	Determinar o efeito do uso de metformina até o final de 8-12 semanas de gestação na incidência de aborto espontâneo e compará-lo com o grupo que descontinuou a metformina após o diagnóstico de gravidez	Metformina 1500mg/dia	Mulheres que descontinuaram metformina em 5-6 semanas de gestação	Alto: Não houve ajuste nas análises para nenhuma das variáveis de base

SOP: síndrome dos ovários policísticos; mg: miligramas.





**TABELA 52 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NOS ESTUDOS PRIMÁRIOS AVALIANDO O EFEITO DA METFORMINA EM MULHERES GRÁVIDAS COM SOP.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade Controle	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Intervenção	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Controle
<b>Ainuddin et al. 2015 (165)</b>	50	32	29,94 (2,87)	30,13 (2,24)	30,97 (3,34)	30,93 (3,05)
<b>Al-Biate, 2015 (166)</b>	56	50	28,1 (1,6)	28,6 (1,5)	28,4 (1,8)	27,8 (1,3)
<b>Kovo et al. 2006 (167)</b>	13	29	Toda coorte: 30,1 (4,2)		Toda a coorte: 27,7 (6,9)	
<b>Macesic et al. 2013 (168)</b>	43	40	27,32 (2,54)	28,13 (2,24)	30,12 (0,78)	27,83 (0,96)
<b>Sohrabvand et al. 2009 (169)</b>	Até 8 semanas de gestação: 25 Até 12 semanas de gestação: 25	25	Até 8 semanas: 28,72 (3,57) Até 12 semanas: 26,80 (3,88)	27,96 (5,70)	Até 8 semanas: 25,19 (16,39) Até 12 semanas: 27,55 (5,17)	24,5 (3,17)

IMC: índice de massa corporal. Dados apresentados como média (desvio-padrão).



**TABELA 53 – DESFECHOS RELACIONADOS À GESTAÇÃO COM O USO DA METFORMINA EM MULHERES COM SOP.**

Autor, ano	Diabetes Gestacional			Aborto			Parto prematuro			Anormalidades fetais		
	Intervenção	Controle	p para a comparação	Intervenção	Controle	p para a comparação	Intervenção	Controle	p para a comparação	Intervenção	Controle	p para a comparação
<b>Ainuddin et al. 2015 (165)</b>	5/50 (10)	11/32 (34,4)	p<0,05	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Al-Biate, 2015 (166)</b>	NR	NR	NA	5/56 (9)	18/50 (36)	p<0,01	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Kovo et al. 2006 (167)</b>	9/13 (69)	12/29 (41,4)	p=0,085	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Macesic et al. 2013 (168)</b>	NR (6,8)	NR (24)	p<0,01	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
<b>Sohrabvand et al. 2009 (169)</b>	NR	NR	NA	Até 8 semanas: 1/25 (4) Até 12 semanas: 2/25 (8)	1/25 (4)	p>0,05	NR	NR	NA	NR	NR	NA

NR: não reportado; NA: não se aplica. Dados apresentados como proporção n/N (%).



## Referências

1. de Melo AS DS, de Carvalho Cavalli R, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*. 2015;150(1):R11-24.
2. Sir-Petermann T, Hittsfield C, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction*. 2005;20(8):2122-6.
3. Baptiste CG BM, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1):42-52.
4. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):782-5.
5. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):56.
6. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*. 2014;6:1-13.
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1).
8. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467-520.
9. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(2):182-7.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.
11. Goodman NF CR, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS



society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocrine Practice*. 2015;25(11):1291-300.

12. Goodman NF CR, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 2. *Endocrine Practice*. 2015b;21(12):1415-26.

13. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. National Institutes of Health. December 3-5, 2012. .

14. Broekmans FJ KE, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. . PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(10):1210-7.

15. Aziz R CE, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45.

16. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC, et al. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):318-23.

17. Vries LWA, Phillipa M. Clinical Criteria Remain Paramount for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent Age Group. *European Society for Paediatric Endocrinology*2016.

18. Hart R DD, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, Sloboda DM. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertility and sterility*. 2010;94(3):1118-21.

19. Silfen ME DM, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4682-8.

20. Hickey M DD, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Human reproduction*. 2011;26(6):1469-77.



21. Villarroel C, López P, Merino PM, Iñiguez G, Codner E, Author A, et al. Evaluation of diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome (PCOS) during adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 2013;80 SUPPL. 1:172-3.
22. Kenigsberg LE AC, Sin S, Shifteh K, Isasi CR, Crespi R, Ivanova J, Coupey SM, Heptulla RA, Arens R. Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. . *Fertility and sterility*. 2016;104(5):1302-9.
23. Youngster M WV, Blood EA, Barnewolt CE, Emans SJ, Divasta AD,. Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertility and sterility*. 2014;102(5):1432-8.
24. Villa P RA, Sagnella F, Moruzzi MC, Mariano N, Lassandro AP, Pontecorvi A, Scambia G, Lanzone A. Ovarian volume and gluco-insulinaemic markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. *Clinical endocrinology*. 2013;78(2):285-90.
25. Shah B PL, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2010;23(3):146-52.
26. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100(4):1537-43.
27. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4565-92.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica,. In: *Cadernos de Atenção Básica*, n, editor. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013. p. 1-318.
29. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. . *Human reproduction update*. 2006;12(6):673-83.
30. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ HS, Norman RJ, Teede HJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2013;14(2):95-109.
31. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7(2).



32. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1992;36(1):105-11.
33. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):505-22.
34. Mara Spritzer P, Rocha Barone C, Bazanella de Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(36):5603-13.
35. Pasquali R GA. Therapy of endocrine disease:Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*. 2014;170(2):R75-90.
36. Colonna L PV, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestroprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(11):1364-71.
37. Bhattacharya SM JA. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2012;98(4):1053-9.
38. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *The Cochrane Library*. 2015;28(4):CD010334.
39. Gallo MF NK, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 microg versus > 20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;1:CD003989.
40. Li J, Ren J, Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. . *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;210:13-21.
41. Kriplani A PA, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2010;82(2):139-46.
42. Pehlivanov B MM. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2007;12(1):30-5.



43. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1417-25.
44. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2013;347:f5298.
45. Amiri M TF, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E,. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism*. 2017;73:22-35.
46. Halperin IJ SKS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Human Reproduction*. 2010;26(1):191-201.
47. Domecq JP PG, Mullan RJ, Sundaresh V, Wang AT, Erwin PJ, Welt C, Ehrmann D, Montori VM, Murad MH. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4646-54.
48. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 5th edition. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
49. Li XJ YY, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, Yang SY, Zhang SH. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2011;74(3):332-9.
50. Naderpoor N SS, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2015;21(5):560-74.
51. Tang T LJ, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. . *The Cochrane Library*. 2012(5):CD003053.
52. Leelaphiwat S JT, Lertvikool S, Tabcharoen C, Sukprasert M, Rattanasiri S, Weerakiet S,. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(3):402-10.



53. Spritzer PM LK, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clinical endocrinology*. 2000;52(5):587-94.
54. ciproterona) Aad. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532. Fabricado por: Delpharm Lille S.A.S. Lys Lez Lannoy – França; Embalado por: Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda. São Paulo – SP; Importado por: Bayer S.A. Rua Domingos Jorge, 1.100 04779-900 – Socorro - São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2018.
55. van der Spuy ZM, Le Roux PA, Matjila MJ. Cyproterone acetate for hirsutism. *The Cochrane Library*. 2003;4:CD001125.
56. Carmina E LR. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clinical endocrinology*. 2002;57(2):231-4.
57. Swiglo BA CM, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM,. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1153-60.
58. Luque-Ramírez M Al-BF, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 92(7):2453-61.
59. Mazza A FB, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, Fava A, Belfiore A. . In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;24(2):132-9.
60. Wu J ZY, Jiang Y, Cao Y. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(7):392-8.
61. Spritzer PM BC, Oliveira FB. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5603-13.
62. Du Q WY, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. . A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Current medical research and opinion*. 2012;28(5):723-30.
63. Li XJ YY, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, Yang SY, Zhang SH. . Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2011;74(3):332-9.





64. Bruno RV dÁM, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertility and sterility*. 2007;88(2):510-2.
65. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4593-8.
66. Lord JM FI, Norman RJ,. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;327(7421):951.
67. Conway G DD, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):P1-29.
68. Skubleny D SN, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, de Gara C, Birch DW, Karmali S,. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*. 2016;26(1):169-76.
69. Kokaly W MT. Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen–progestogen combination. *Clinical endocrinology*. 2000;52(3):379-82.
70. Berger SM GG, Moore LL, Andersson C, Torp-Pedersen C, Denis GV, Schmiegelow MD,. Associations between metabolic disorders and risk of cancer in Danish men and women—a nationwide cohort study. *BMC cancer*. 2016;16(1):133.
71. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748-58.
72. Shobeiri F JE. The association between polycystic ovary syndrome and breast cancer: a meta-analysis. *Obstetrics & gynecology science*. 2016;59(5):367-72.
73. Haoula Z SM, Atiomo W, . Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2012;27(5):1327-31.
74. Harris HR TL, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *International journal of cancer*. 2017;140(2):285-91.



75. De Leo V MM, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. . Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1):38.
76. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):S21-9.
77. Shaw LJ BMC, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-DeHoff RM, Johnson BD, Vaccarino V. Withdrawn: Postmenopausal Women with a History of Irregular Menses and Elevated Androgen Measurements at High Risk for Worsening Cardiovascular Event-Free Survival: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1276-84.
78. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD, Jr., Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *The Netherlands journal of medicine*. 2012;70(2):74-80.
79. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):926-34.
80. Merz CNB, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health*. 2016;25(9):875-81.
81. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E, Author A, Department of O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: A 21-year controlled follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(12):3794-803.
82. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2000;3(2):101-5.
83. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):595-600.
84. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2000;15(4):785-9.



85. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A, Author A, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1992;71(8):599-604.
86. Matthesen T RA, Nielsen LH, Lidegaard O,. Hormonal Contraception and Thrombotic Stroke: A Historical Cohort Study. *Journal of Neurological Disorders & Stroke*. 2015;3(2):1101.
87. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JA. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(2):E115-20.
88. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL, Author A, et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;207(5):377.e1-.e8.
89. Thranov S, Lidegaard O, Nielsen LH, Author A, University of C, Rigshospitalet CD, et al. Hormonal contraception, polycystic ovary syndrome, and venous thrombosis. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2014;19 SUPPL. 1:S231.
90. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: *Saúde*. Md, editor. Brasília2009.
91. Shea BJ RB, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. . AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
92. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
93. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
94. Whiting PF RA, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
95. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating



quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.

96. Vries L WA, Phillipa M, editor *Clinical Criteria Remain Paramount for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent Age Group*. European Society for Paediatric Endocrinology; 2016.

97. Kenigsberg LE AC, Sin S, Shifteh K, Isasi CR, Crespi R, Ivanova J, Coupey SM, Heptulla RA, Arens R. Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Reproductive Endocrinology*. 2015:1-12.

98. Youngster M WV, Blood EA, Barnewolt C, Emans J, Divasta A,. Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Reproductive Endocrinology*. 2014:1-7.

99. Villa P, Rossodivita A, Sagnella F, Moruzzi MC, Mariano N, Lassandro AP, et al. Ovarian volume and gluco-insulinaemic markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):285-90.

100. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, et al. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2010;94(3):1118-21.

101. Shah B, Parnell L, Milla S, Kessler M, David R, Author A, et al. Endometrial Thickness, Uterine, and Ovarian Ultrasonographic Features in Adolescents with Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2010;23(3):146-52.

102. Chen Y, Yang D, Li L, Chen X. The Role of Ovarian Volume As a Diagnostic Criterion for Chinese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21:347-50.

103. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ, Author A, Department of R, et al. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Fertility and Sterility*. 2005;84(4):985-95.

104. Silfen M DM, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early Endocrine, Metabolic, and Sonographic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison between Nonobese and Obese Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):682-4688.

105. Mahran A. The relationship between Anti-müllerian hormone and the clinical, biochemical and sonographic parameters in women with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016;21(1):11-5.



106. Christiansen SC, Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Does AMH Reflect Follicle Number Similarly in Women with and without PCOS? *PloS one*. 2016;11(1):e0146739.
107. Koninger A, Koch L, Edimiris P, Enekwe A, Nagarajah J, Kasimir-Bauer S, et al. Anti-Mullerian Hormone: an indicator for the severity of polycystic ovarian syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;290(5):1023-30.
108. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(8):2494-502.
109. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Liu YH, Shah B. Elevated serum anti-Mullerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2012;25(9-10):983-9.
110. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(11):3123-9.
111. Chu MC, Carmina E, Wang J, Lobo RA. Mullerian-inhibiting substance reflects ovarian findings in women with polycystic ovary syndrome better than does inhibin B. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1685-8.
112. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5957-62.
113. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(3):398-405.
114. Kim J, Mersereau JE, Khankari N, Bradshaw PT, McCullough LE, Cleveland R, et al. Polycystic ovarian syndrome (PCOS), related symptoms/sequelae, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. 2016;27(3):403-14.
115. Shen CC, Yang AC, Hung JH, Hu LY, Tsai SJ. A nationwide population-based retrospective cohort study of the risk of uterine, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome. *The oncologist*. 2015;20(1):45-9.
116. Clayton WJ LM, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):986-92.



117. McGill DJ HC, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2007;60(4):426-31.
118. McGill DJ HC, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. A randomised, split-face comparison of facial hair removal with the alexandrite laser and intense pulsed light system. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;39(10):767-72.
119. Pai GS BP, Mallya H, Gold M. Safety and efficacy of low-fluence, high-repetition rate versus high-fluence, low-repetition rate 810-nm diode laser for permanent hair removal—A split-face comparison study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2011;13(4):134-7.
120. Li J, Ren J, Sun W, Author A, College of Pharmacy SUf, Nationalities NStSsRRCC, et al. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;210:13-21.
121. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E, et al. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2017;73:22-35.
122. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(1):191-201.
123. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G, et al. Skin improvement with two different oestroprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: Clinical and instrumental evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(11):1364-71.
124. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2010;82(2):139-46.
125. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1417-25.



126. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):332-9.
127. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560-74.
128. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(5):Cd003053.
129. Ahmad J, Shukla N, Khan AR, Ahmed F, Siddiqui MA, Author A, et al. Comparison of metabolic effects of metformin and rosiglitazone in the management of polycystic ovary syndrome (PCOS): A prospective, parallel, randomized, open-label study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2008;2(1):37-46.
130. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(3):241-6.
131. Mohiyiddeen L, Watson AJ, Apostolopoulos NV, Berry R, Alexandraki KI, Jude EB. Effects of low-dose metformin and rosiglitazone on biochemical, clinical, metabolic and biophysical outcomes in polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(2):165-70.
132. Romero J, Del Bono JC, Author A, Serv d, Endocrinologia Reproductiva CPLPA, Clínica Perinat CN, et al. Recovery of reproductive function, in polycystic ovary syndrome (PCOS) women, after therapy with insulin-sensitizing agents ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Recuperación de la función reproductiva, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), luego del tratamiento con fármacos insulino-sensibilizadores. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2004;41(4):195-205.
133. Shahebrahimi K JN, Bazgir N, Rezaei M. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglitazone in polycystic ovary syndrome. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(6):805-9.
134. Carmina E LR. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clinical endocrinology*. 2002;57(2):231-4.
135. Falsetti L FD, Eleftheriou G, Rosina B. Treatment of hirsutism by finasteride and flutamide in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(4):251-7.



136. Ibáñez L OK, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de 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*. 2003;88(6):2600-6.
137. Luque-Ramírez M AI-BF, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(7):2453-61.
138. Mazza A FB, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, Fava A, Belfiore A. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;24(2):132-9.
139. Spritzer PM LK, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clinical endocrinology*. 2000;52(5):587-94.
140. Wong IL MR, Chang LI, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA,. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(1):233-8.
141. van Zuuren EJ FZ, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photorepilation therapy alone). *The Cochrane Library*. 2015(4).
142. Lidegaard Ø, Author A, Rigshospitalet UoCC, Denmark, Correspondence A, Ø. Lidegaard RUoCCD. Polycystic ovary syndrome, hormonal contraception, and thrombosis. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2016;21 SUPPL. 1:6.
143. Matthesen T OA, Nielsen LH, Lidegaard O. Polycystic Ovary Syndrome, Hormonal Contraception and Thrombotic Stroke: A historical Cohort Study. *Journal of Neurological Disorders and Stroke*. 2015;3(2):1-7.
144. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(7):581-6.
145. Menon A, Knight BC, Senapati S, Akhtar K, Ammori BJ, Author A, et al. Does polycystic ovary syndrome impair weight loss amongst morbidly obesewomen undergoing laparoscopic gastric bypass? A case-controlled study. *Obesity Surgery*. 2012;22(9):1400.
146. Wang K, Jiang Q, Zhi Y, Zhu Z, Zhou Z, Xie Y, et al. Contrasting sleeve Gastrectomy with lifestyle modification therapy in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2015;25(6):493-8.





147. Bhandari S, Ganguly I, Bhandari M, Agarwal P, Singh A, Gupta N, et al. Effect of sleeve gastrectomy bariatric surgery-induced weight loss on serum AMH levels in reproductive aged women. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(10):799-802.
148. Chiofalo F, Ciuoli C, Formichi C, Selmi F, Forleo R, Neri O, et al. Bariatric Surgery Reduces Serum Anti-mullerian Hormone Levels in Obese Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome. *Obesity Surgery*. 2017;(1-5).
149. Christ J, Falcone T, Author A, Cleveland Clinic CUS, Correspondence A, J. Christ CCCUS. Changes in ovarian morphology associated with bariatric surgery among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertility and Sterility*. 2016;106 Supplement 3:e32-e3.
150. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2005;1(2):77-80.
151. Eid GM, McCloskey C, Titchner R, Korytkowski M, Gross D, Grabowski C, et al. Changes in hormones and biomarkers in polycystic ovarian syndrome treated with gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(5):787-91.
152. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6364-9.
153. Gomez-Meade CA, Lopez-Mitnik G, Messiah SE, Arheart KL, Carrillo A, de la Cruz-Munoz N. Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome. *World journal of diabetes*. 2013;4(3):64-9.
154. Jamal M, Gunay Y, Capper A, Eid A, Heitshusen D, Samuel I, et al. Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: A 9-year analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012;8(4):440-4.
155. Turkmen S, Andreen L, Cengiz Y. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on eating behaviour and allopregnanolone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015;31(4):301-5.
156. Turkmen S, Ahangari A, Backstrom T. Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome. *Obes Surg*. 2016;26(1):111-8.



157. Du Q, Wang YJ, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):723-30.
158. Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao YY, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Advances in therapy.* 2012b;29(9):763-74.
159. Billa E, Kapolla N, Nicopoulou SC, Koukkou E, Venaki E, Milingos S, et al. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2009;25(7):427-34.
160. Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, et al. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3128-35.
161. Zahra M, Shah M, Ali A, Rahim R. Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme.* 2016;49(2):103-8.
162. Gilbert CVM, Koren G. . Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertility and sterility.* 2006;86(3):658-63.
163. Tan X LS, Chang Y, Fang C, Liu H, Zhang X, Wang Y. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Investigative Medicine.* 2016;39(4):120-31.
164. Zhuo Z WA, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes research.* 2014;2014:1-13.
165. Ainuddin JA KS, Aftab S, Kamran A. Metformin for preventing gestational diabetes in women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2015;25(4):237-41.
166. AlBiate MAS. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015;54(3):266-9.
167. Kovo M WA, Gur D, Levran D, Rotmensch S, Glezerman M. Neonatal outcome in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2006;19(7):415-9.



168. Macesic MV JA, Milicic T, Lukic L, Dugalic MG, Lalic K, Rajkovic N, Mitrovic JS, Gajovic JS, Lalic NM. Metformin therapy improves pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl1):386.

169. Sohrabvand F SM, Haghollahi F, Bagheri B. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome*. 2009;58(5):433-6.