



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/1

Adriani Oliveira Galão
Edison Capp
organizadores

Alunos

Abner G. K. Arais
Alice Brauwers
Amanda Cardoso
Amanda Goulart Moura Bento
Ana Caroline M. de Souza Silva
Ana Clara Silva Jaeger
Andrei Luís Battisti Archer Vechini
Arthur Carpeggiani Weber
Arthur Kapczinski Müller
Arthur Lacerda Tavares
Bárbara de Pinho Gonçalves
Beatriz Sena
Bruno Guimarães Scalco
Bruno Oliveira de Marchi
Camila Mourreira
Carolina Silva
Celina Borges Migliavaca
César M. P. Rodrigues
Danilo Fernando Santin
Eduarda Taís Schneider
Eduarda Wenzel
Emily Zambelli Cogo
Evandro G. Bernardes
Felipe S. Amaro
Fernanda Mambrini Só e Silva
Gabriel Pereira Bernd
Gabriela Gomes de Paula
Gabrielle Nunes Escher

Giulia de Bastiani Graziottin
Giúlia Freitas
Greicy Martini
Guilherme Bolson Bichoff
Guilherme da Silva Carvalho
Guilherme Schwärzler
Gustavo Torquato Ribeiro
Heizo Nakano Ismael
Igor Cho de Almeida
Isabella Fonseca Benati
João Paulo Elias da Silva
João Pedro A.A. Menegolla
Juliana Carla Gomes
Jullivan Käfer Pasin
Laís Helena Gomes Cordeiro
Larissa Ruela de Oliveira
Laura Sperotto Pessil
Leocir M. Ribeiro
Leonardo de Lima Cezimbra
Leonardo Krause Valter
Leonardo Luigi Adams Backes
Letícia Luísa Araújo de Souza
Liliane Salvador
Lucas da Silva B. da Cruz
Ludmilla C. Dall'Orto Thomazini
Maiara Cordeiro
Maria Eduarda Kaminski
Matheus Batista
Matheus Moreira Baumgardt

Pedro L. Freitas
Renato Ferraz de Almeida
Rômulo Felipe Auler
Samuel Afonso de Freitas Toledo
Thiago Brusa da Costa Linn
Thiago Santos da Rosa
Veronica Rossa Alt
Victor Matheus da Cruz
Vitoria Dall'Agnol Bouvier
Vitória Oliveira G. dos Santos
Wanderson Maia da Silva
Wiquinylson Franca de Oliveira

Monitores

Aurora Zamora Xavier
Felipe Jung Spielmann
Jordy Guimarães Costa
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça

Professores

Alberto Mantovani Abeche
Edimarlei Gonsales Valério
Helena von Eye Corleta
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino L. da Cunha Filho
Márcia Luíza M. Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Solange Garcia Accetta
Suzana Arenhart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/1

Porto Alegre 2023
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2026/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Adriani Oliveira Galão e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2023.

152p.

ISBN: 978-65-00-66831-5

E-Book: 978-65-00-66812-4

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Galão, Adriani Oliveira, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2400/4º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Adequação e procedência das citações e das ilustrações, considerações e conceitos contidos nos textos são de responsabilidade dos autores.



ESTE LIVRO ESTÁ LICENCIADO SOB UMA
LICENÇA CREATIVE COMMONS
CC BY-NC-SA 4.0

Esta licença permite que outros distribuam,
remixem, adaptem e criem a partir deste trabalho,
menos para fins comerciais, desde que lhe
atribuam o devido crédito pela criação original.

Uso de metformina x anticoncepcional oral em adolescentes com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão da literatura de ensaios clínicos randomizados de 2012 a 2022

*Samuel Afonso de Freitas Toledo
Renato Ferraz de Almeida
Andrei Luís Battisti Archer Vechini
Bruno Guimarães Scalco
Eduarda Taís Schneider
Leonardo Luigi Adams Backes
Letícia Luísa Araújo de Souza
Wiquinylson Franca de Oliveira
Rafael Lopes da Rosa
Solange Garcia Accetta*

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença hormonal complexa e prevalente, que afeta de 4% a 21% das mulheres em idade reprodutiva [1]. Apesar de poucos estudos sobre essa condição em adolescentes, quando comparado com a população adulta, os dados disponíveis apontam que sua prevalência é semelhante em ambas as populações. Em 2011, Hickey et al estudaram uma população de 244 meninas com idades entre 14 e 16 anos e reportaram uma prevalência de SOP de 18,5%, segundo os critérios do Consenso de Rotterdam [4].

A SOP é uma condição caracterizada pelo crescimento de múltiplos cistos nos ovários e por uma perturbação no equilíbrio normal de hormônios, incluindo andrógenos, estrógenos e insulina [5]. O desequilíbrio hormonal leva a uma ampla gama de sintomas, incluindo ciclos menstruais irregulares, hirsutismo, acne e aumento de peso, entre outros [5]. Além de seus sintomas físicos, a SOP também tem um profundo impacto no bem-estar psicológico e social das adolescentes afetadas. Os desequilíbrios hormonais e os sintomas físicos da SOP podem levar a uma diminuição da autoestima e preocupações com a imagem corporal, e podem

contribuir para o sofrimento psicológico, ansiedade e depressão [2 e 3]. Além disso, a SOP está associada a um risco aumentado de problemas de saúde a longo prazo, incluindo infertilidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica [6].

As causas subjacentes da SOP ainda não são completamente compreendidas, mas se acredita que resultem de uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. A resistência à insulina, a obesidade e a inflamação são todas consideradas contribuintes para o desenvolvimento da SOP [7].

O tratamento eficaz é crucial para gerenciar a SOP em adolescentes e melhorar o seu bem-estar geral. Órgãos brasileiros, como a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) [8], recomendam mudanças no estilo de vida, como manter um peso saudável, atividade física regular e uma dieta equilibrada, como componentes-chave do gerenciamento da SOP. O uso de tratamento medicamentoso, segundo a FEBRASGO, deve ser empregado para o tratamento de sintomas, como anticoncepcionais orais e metformina, usados para regular os ciclos menstruais, gerenciar a resistência à insulina e reduzir sintomas como hirsutismo e acne [8], sendo indicada a combinação de um antiandrogênico (acetato de ciproterona) associado a um anticoncepcional oral para o tratamento de casos moderados ou mais graves de hirsutismo [9].

Esta revisão literária tem como objetivo fornecer uma análise abrangente e aprofundada da SOP em adolescentes, avaliando criticamente a bibliografia mais recente e o conhecimento atual sobre opções de tratamento da SOP nesta população, buscando compreender a sua abrangência e impacto, bem como as implicações para a saúde e bem-estar de jovens, além de fornecer recurso abrangente e baseado em evidências para profissionais da saúde e pesquisadores de SOP e de saúde do adolescente.

Métodos

Estratégia de busca

O trabalho buscou analisar somente ensaios clínicos randomizados que abordassem o uso de metformina x anticoncepcionais orais no tratamento de síndrome dos ovários policísticos em adolescentes. Com base no nosso objetivo, desenvolvemos uma estratégia de busca para as bases eletrônicas

PubMed e Embase na qual foram combinados os principais termos e seus respectivos sinônimos para a identificação dos artigos. Foram identificados 247 artigos por meio de buscas nas bases supracitadas no dia 16/12/2022, utilizando as seguintes palavras-chaves: ("Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Sclerocystic Ovarian" OR "Sclerocystic Ovarian Syndrome" OR "Stein-Leventhal Syndrome") AND ("Contraceptives, Oral" OR "Low-Dose Oral Contraceptive" OR "Oral Contraceptive") AND ("Adolescent" OR "Adolescence" OR "Adolescent" OR "Teenager" OR "Teen" OR "Youth") AND (2012:2022) e 1 artigo fora das bases de dados. Os artigos obtidos por meio dessa busca foram exportados para aplicativo Rayyan com objetivo de auxiliar na identificação e exclusão de duplicatas e na seleção dos artigos. Por fim, para metanálises que possuem atualizações, apenas a versão mais recente disponível no dia da busca foi utilizada.

Seleção dos artigos

Oito revisores divididos em 4 duplas, inicialmente, realizaram de modo independente a seleção de duas etapas, com estudos rastreados quanto ao título e aos resumos, seguidos da revisão do texto completo nos artigos selecionados na primeira etapa. Os casos de discordância foram decididos por um terceiro revisor.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada pelos mesmos oito revisores, separados em 4 duplas, por meio uma tabela de extração de dados padronizada no Excel, extraindo as seguintes informações de cada artigo: título do artigo, DOI, autores, delineamento, objetivo do estudo, população, data de publicação, data do estudo, países do estudo, método utilizado, como foi feita a análise dos dados obtidos, critérios de exclusão, desfecho, resultados e cumprimento ou não dos critérios de seleção.

Análise estatística

Devido ao número final de artigos encontrados e aos seus diferentes métodos de análise de dados e diferentes desfechos, não foi possível fazer uma análise estatística significativa.

Resultados

Seleção de estudos

A busca resultou em um total de 248 artigos, 247 provenientes das bases de dados e 1 artigo adicionado que não estava nas bases de dados, dos quais foram removidos 13 duplicatas, permanecendo 235 artigos para análise de título e resumo. Após análise do texto completo, foram incluídos 27 artigos na síntese qualitativa, 21 artigos foram excluídos nessa etapa por não serem realizados com adolescente ou por incluírem adolescentes no estudo mas não apresentarem os dados referentes apenas a esse grupo, outro motivo de exclusão foi devido a alguns trabalhos não estarem concluídos ainda, tratando-se de resumos apresentados em congressos. Permanecendo 6 artigos que foram incluídos na revisão de literatura (Figura 1).

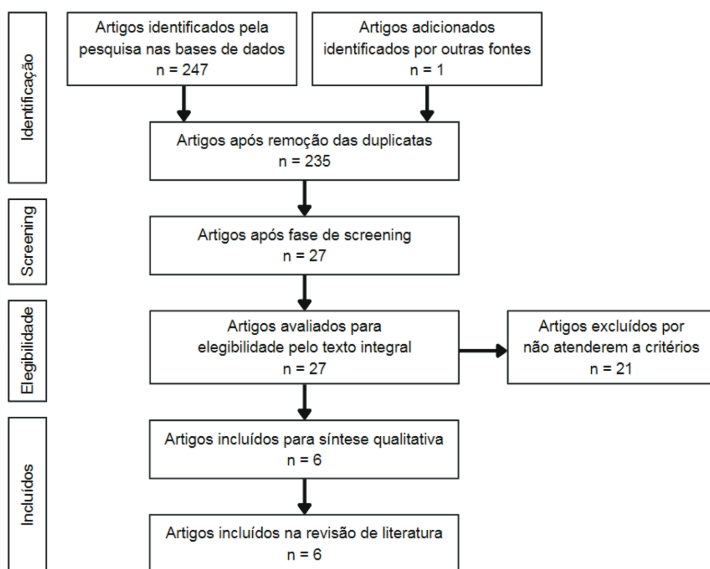


Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos

Estudo e característica das intervenções

Dentre os 6 estudos selecionados, todos eram ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2015 e 2020 e realizados em países como Espanha, Egito e Estados Unidos. Ao todo, 224 adolescentes participaram dos estudos, com uma faixa etária que variava de 12 a 20 anos. Dentre o número total de participantes,

85 fizeram uso de metformina, enquanto 83 fizeram uso de algum anticoncepcional oral. A diferença entre a soma de participantes do estudo e a soma dos grupos que utilizaram metformina e o anticoncepcional oral se deve ao fato de que, em alguns estudos, ocorreram perda de participantes após a avaliação primária e antes do processo de randomização.

Os artigos apresentaram algumas diferenças nas intervenções: alguns utilizaram apenas metformina e outros utilizaram uma combinação de espironolactona, pioglyazona e metformina (SPIOMET), com dosagens variadas dependendo do estudo. Em relação aos anticoncepcionais orais, as intervenções variaram entre ethinylestradiol e levogestrel ou acetato de norethidrona e ethinylestradiol (Loestrin).

Quadro 1. Artigos selecionados.

Artigo	Autor	País do estudo	Data de publicação	N	Desfecho primário	Desfechos secundários	Medicamentos utilizados
1	Al-Zubeidi et al. 2015	Estados Unidos	28 de Julho de 2015	34	Mudança nos níveis de FT e IMC após 6 meses	Mudança na qualidade de vida, nos níveis de insulina, no perfil lipídico.	Metformina 1000mg/d e Loestrin
2	El Maghra by et al.2015	Egito	01 de Setembro de 2015	119	Melhora do hirsutismo e da regularidade do ciclo menstrual	Perda de peso, redução dos níveis séricos de testosterona, melhora dos níveis de insulina em jejum e pós-prandial e da razão glicose/insulina.	Metformina 1700mg/d e Ethinyl estradiol 30µg + Progestin 15mg
3	Díaz et.al 2018*	Espanha	19 de Julho de 2018	35	Melhora do perfil endócrino-metabólico em relação aos níveis de fetuína-A.	Sem desfechos secundários	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**
4	Díaz et al. 2019*	Espanha	15 de Novembro de 2019	36	Taxa de ovulação e nível do miR-451a	Index de andrógenos livres, gordura visceral e hepática, HOMA-IR	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**
5	Ibáñez et al. 2020*	Espanha	14 de Março 2020	71	Taxa de ovulação	Perda de circunferência da cintura, insulina circulante, HMW-adiponectina e PCR, cIMT, gordura visceral e hepática	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**
6	Beltran et al. 2020*	Espanha	20 de Setembro de 2020	30	Taxa de ovulação	Análise da composição da microbiota intestinal	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**

* Os artigos correspondem ao mesmo grupo de pesquisa que contava com 71 participantes no total, sendo que algumas participaram de alguns estudos e outras não.

** A dosagem foi de 50 mg/dia de espironolactona, 7,5 mg/dia de pioglitazona e 850 mg/dia de metformina e 20 µg de Ethinyl Estradiol + 100 mg de levonorgestrel.

Qualidade dos artigos e risco de viés

Os artigos incluídos apresentam baixos vieses de associação e de performance, principalmente, porque o protocolo de tratamento, na maioria dos estudos, foi previamente estabelecido, registrado e aplicado de maneira padronizada aos pacientes. Na maioria dos artigos, o protocolo de pesquisa existia e encontrava-se indisponível para a leitura. Nenhum dos artigos relatou proteções contra outras fontes de viés. Em um artigo específico, realizado em uma população no Egito, foram selecionadas pacientes de acordo com as leis de maioria civil do país de 21 anos, sendo diferente dos demais artigos, que não ultrapassaram os 18 anos de idade. Nesse mesmo artigo, também foi identificado um viés de aferição na avaliação do hirsutismo e, para esse desfecho, as participantes relataram a melhora de forma subjetiva [10].

Síntese de dados

A análise quantitativa dos dados dos artigos selecionados para essa revisão sistemática da literatura não foi viável devido ao pouco número de estudos incluídos e às suas disparidades de dados, no sentido de que os estudos medem diferentes aspectos não comparáveis no tratamento da SOP, como a concentração sérica de determinado micro-RNA e glicoproteína e avaliação da microbiota intestinal.

Discussão

O tratamento atual da SOP no Brasil consiste em mudanças nos hábitos de vida que podem ser associadas com o uso de anticoncepcionais e/ou metformina. [8] Em relação aos anticoncepcionais é importante salientar que seu uso ainda é mais comum dentro da prática clínica, mesmo com efeitos adversos conhecidos como o aumento de risco de tromboembolismo venoso, dores de cabeça, náusea, enjoo e ganho de peso. Sendo que, por outro lado, a metformina tende a apresentar uma tolerância maior pelos pacientes, podendo apresentar efeitos adversos gastrointestinais, mas sem aumentar as chances de efeitos adversos como o tromboembolismo [22 e 23].

Apesar do número considerável de artigos encontrados nas bases de dados, poucos atendiam aos critérios de seleção do estudo, o que resultou em um número pequeno e heterogêneo

de artigos, sendo essa a principal limitação encontrada. Além disso, tendo em vista que os artigos 3, 4, 5 e 6, foram realizados na Espanha e utilizando parte da mesma população, é possível que os resultados obtidos possam destoar quando aplicados em populações de diferentes etnias e países.

Em relação aos desfechos analisados, podemos citar os principais desfechos primários como: redução do IMC, diminuição do hirsutismo, alterações nos níveis de testosterona livre, regulação do ciclo menstrual e concentração sérica de fetuína A, sendo que alguns desses também foram considerados como secundários em outros artigos. Outros desfechos secundários relevantes foram: insulina em jejum, perfil lipídico e composição da microbiota, sendo que o último chama muita atenção por tratar de uma relação ainda não muito bem estabelecida dentro da SOP [1].

Em uma comparação geral para todos os desfechos primários a metformina não apresentou uma diferença significativamente relevante em relação aos anticoncepcionais orais, com exceção da concentração de fetuína A, neste caso, apenas no grupo da metformina houve um aumento significativo após 12 meses de tratamento. Outro ponto a ser mencionado é que, apesar dos resultados semelhantes, um dos estudos recomendou a metformina em relação aos anticoncepcionais devido ao seu perfil mais seguro em relação ao desenvolvimento de Síndrome Metabólica [10]. Apesar das vantagens do tratamento de SOP com metformina em comparação ao tratamento com anticoncepcionais orais na adolescência, o Consórcio Internacional de Endocrinologia Pediátrica (ICPE) demonstra que as evidências existentes até então apresentam esses benefícios como sendo de curto prazo, pois a maioria dos estudos teve apenas 6 meses de duração e riscos moderados para vieses, além de confirmarem a eficácia de ambos os métodos de tratamento. É importante frisar que ainda não é possível afirmar que um tratamento é superior ao outro em decorrência da pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados que comparam ambos os medicamentos nessa população [11].

Embora as alterações do ciclo menstrual na SOP em adolescentes sejam um fator importante da doença, o que se observou foram resultados conflitantes que no fim não conseguiam indicar uma relação de superioridade entre os tratamentos, sugerindo que ainda é necessário a realização de mais estudos na área para definir melhor essa relação [11,12,13]. Em estudos com a população adulta os resultados encontrados foram consonantes

com os estudos em adolescentes, demonstrando uma melhor regulação do ciclo menstrual em grupos tanto com metformina como com anticoncepcionais orais [14].

Outro desfecho primário analisado foi a alteração do IMC, a relação entre a SOP e o aumento de peso já é bem conhecida na literatura e é uma queixa frequente das pacientes com SOP. Entretanto, assim como na regulação do ciclo menstrual, os resultados apresentados pelos artigos 1, 3 e 4 foram conflitantes e não conseguiram estabelecer uma relação direta com a perda de peso das pacientes e o uso da metformina ou dos anticoncepcionais [10,15,16].

O hirsutismo, sintoma frequente em 70% a 80% das mulheres com SOP [17], foi analisado em apenas um estudo, de forma subjetiva pelas pacientes, apresentando resultado favorável tanto para a metformina como para o anticoncepcional oral, sem diferença significativa entre as medicações [10]. É importante dizer que, embora essa avaliação possa ser um importante viés de aferição, em estudos com a população adulta observou-se resultado semelhante, constatando-se uma melhora do hirsutismo da população com o uso tanto da metformina quanto do anticoncepcional oral. Entretanto, esses mesmos estudos não conseguiram definir se um dos medicamentos era significativamente melhor que o outro para esse desfecho [18].

Em relação às alterações hormonais, dois dos estudos se propuseram a observar as alterações nos níveis de testosterona, que se encontra aumentado em pacientes com SOP. No primeiro artigo, tanto o anticoncepcional quanto a metformina reduziram os níveis de testosterona ao final de 6 meses, sem diferenças significativas entre os grupos [15]. No outro estudo, porém, o acompanhamento foi maior (2 anos), apresentando uma diferença importante entre os grupos. Nesse caso, apenas o grupo com anticoncepcional oral demonstrou uma redução nos níveis de testosterona enquanto o grupo da metformina, ao final desse período, apresentou níveis semelhantes aos do início do tratamento [12].

A resistência à insulina, a qual corresponde a um achado comum em pacientes com SOP, foi avaliada em três estudos. No primeiro estudo [12], a insulina e o HOMA-IR reduziram tanto no grupo que recebeu anticoncepcional oral quanto no grupo que recebeu metformina, não havendo diferença significativa entre

ambos. No segundo estudo, o grupo tratado com metformina apresentou um incremento significativo tanto na sensibilidade à insulina quanto na insulina em jejum e pós-prandial [10]. Já no grupo que recebeu anticoncepcional oral, houve um aumento significativo na insulina em jejum e pós-prandial, porém uma deterioração da sensibilidade à insulina. Vale ressaltar que no grupo controle, foi detectado um aumento da carga de insulina em jejum e pós carga de insulina não significativa, bem como redução do GRI (insulina responsiva à glicose), denotando um aumento da resistência à insulina. O terceiro estudo comparou os níveis de fetuína-A, que em altas concentrações está relacionada ao aumento da resistência à insulina [15]. Nesse estudo, apenas a população que recebeu SPIOMET aumentou sua concentração de fetuína-A para valores do grupo controle, o que se traduziu em melhora do status endócrino-metabólico, avaliado por redução dos níveis de insulina e de gordura ectópica, e, conseqüentemente, redução significativa do índice HOMA-IR. Entretanto, é importante ressaltar, que o papel da fetuína A ainda não está muito bem estabelecido, sendo necessários mais estudos para compreender melhor os efeitos dessa glicoproteína [15].

Outro desfecho secundário analisado no artigo 6 e que chama bastante a atenção é a disbiose em adolescentes com SOP e suas alterações após os tratamentos com SPIOMET e ACO. O objetivo era analisar se a disbiose estava intrinsecamente ligada à patogênese da SOP nos distúrbios como: obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2, sintomas frequentes em pacientes com SOP [19]. Os resultados demonstraram que mulheres com SOP possuem uma microbiota com redução da biodiversidade e com comunidades diferentes daquelas em controles saudáveis, principalmente de bactérias como *Senegalimassilia*, *Preyotellaceae* e bactérias da família XI, sendo que os desequilíbrios nesses grupos demonstraram relação com o excesso de androgênico, inflamação, aumento da insulina em jejum e gordura hepato-visceral, sugerindo que a disbiose pode estar relacionada com a patogênese da SOP e de alguns dos seus sintomas [20]. Além disso, os resultados observados nos grupos com SPIOMET e com anticoncepcional oral foram diferentes para esse desfecho [20]. Observou-se que no grupo com o uso de SPIOMET, ocorreu uma redução na abundância da Família XI, diferente do grupo com ACO, assim, especula-se que os benefícios metabólicos observados em pacientes tratada com SPIOMET podem ter uma relação com a redução dessa população de microorganismos.

Observa-se que os desfechos no geral apresentam resultados semelhantes para o uso de ambas as medicações ou com uma superioridade ainda não muito bem estabelecida na literatura para a metformina ou para os anticoncepcionais dependendo do desfecho. Segundo as diretrizes internacionais as pílulas anticoncepcionais são consideradas como o tratamento farmacológico de primeira linha para pacientes com SOP que apresentam irregularidade do ciclo menstrual e hiperandrogenismo, já a metformina é recomendada em adição ou isoladamente, principalmente para o gerenciamento de características metabólicas [21]. A Febrasgo (Federação brasileira de ginecologia e obstetrícia) também recomenda tanto o uso dos anticoncepcionais orais como da metformina, ressaltando que o uso dos anticoncepcionais orais ainda é mais comum [8].

Conclusão

A partir da análise feita dos artigos e do que já se tem estabelecido na literatura, podemos concluir que ambas as medicações são efetivas para o tratamento de SOP em adolescentes. Entretanto, não se pode afirmar ainda se alguma das medicações é superior a outra, para isso faltam mais estudos nessa população específica, com um número de participantes maior e que consigam demonstrar com clareza essa relação de superioridade para variados desfechos. Sendo assim é importante sempre considerar as diretrizes internacionais e nacionais ao optar por um determinado tratamento para uma paciente.

Referências

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;106(1): 6–15.
2. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19(11).
3. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Eisenberg E, Huddleston HG. Insulin Resistance is Associated with Depression Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and sterility*. 2018;110(1): 27–34.

4. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Human Reproduction*. 2011;26(6): 1469–1477.
5. 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): 456–488.
6. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010;8.
7. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(4): 219–231.
8. Yela DA. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 2. p. 16-28. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Vol.Z47ZnZ9Z-Z2019.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2023.
9. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos. Brasília - DF, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_sndrome-ovrios-policsticos_isbn.pdf. Acesso em: 25 jan. 2023.
10. El Maghraby HA, Nafee T, Guiziry D, Elnashar A. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertility Society Journal*. 2015;20(3): 131-137.
11. Ibáñez L, Oberfield Sharon E, Witchel S, Auchus Richard J, Chang R Jeffrey, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017;88(6): 371–395.
12. Al-Zubeidi H, Klein KO. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(7-8).
13. Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-