



**UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Damaris Souza Nassif

**Eficácia da metformina em gestantes com SOP na redução
do aborto espontâneo e do diabetes mellitus gestacional:
overview of reviews**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

**Botucatu
2024**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO ”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU



DAMARIS SOUZA NASSIF

Eficácia da metformina em gestantes com SOP na redução do aborto espontâneo e do diabetes mellitus gestacional: overview of reviews

Orientação: Prof. Associado Joelcio Francisco Abbade

Botucatu, SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Nassif, Damaris Souza.

Eficácia da metformina em gestantes com SOP na redução do aborto espontâneo e do diabetes mellitus gestacional : overview of reviews / Damaris Souza Nassif. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Joelcio Francisco Abbade

Capes: 40101150

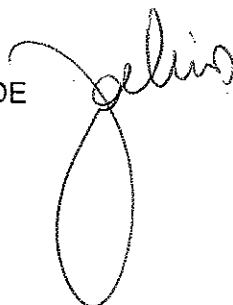
1. Aborto espontâneo. 2. Diabetes gestacional. 3. Gravidez. 4. Metformina. 5. Síndrome do Ovário Policístico.

Palavras-chave: Aborto espontâneo; Diabetes gestacional; Gravidez; Metformina; Síndrome dos ovários policísticos.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DAMARIS SOUZA NASSIF, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 08:00 horas, no(a) Sala de reuniões 04 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DAMARIS SOUZA NASSIF, intitulada **Metformina preconcepção e/ou durante a gestação para redução da incidência de abortamento e diabetes mellitus gestacional em mulheres com SOP: revisão sistemática e metanálise**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOELCIO FRANCISCO ABBADE (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ENEIDA MARIA BOTEON SCHMITT (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. HUMBERTO SADANOBU HIRAKAWA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / CCBS/São Carlos - UFSCar. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JOELCIO FRANCISCO ABBADE



IMPACTO SOCIAL

Este estudo sobre o uso da metformina em mulheres grávidas com síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem potencial impacto social significativo. Ao reunir e avaliar criticamente revisões sistemáticas sobre os efeitos da metformina na redução do risco de aborto espontâneo e diabetes gestacional nessas mulheres, fornece informações valiosas para orientar práticas clínicas, políticas de saúde e aconselhamento a pacientes, com o objetivo de melhorar a saúde materna e perinatal das mulheres com SOP.

SOCIAL IMPACT

This study on the use of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome (PCOS) has significant social impact potential. By synthesizing and critically evaluating systematic reviews on the effects of metformin in reducing the risk of spontaneous abortion and gestational diabetes in these women, it provides valuable information to guide clinical practices, health policies, and patient counseling, aiming to improve maternal and perinatal health in women with PCOS.

Agradecimentos

À minha família, que sempre me apoiou incondicionalmente, especialmente aos meus queridos pais e irmão, por todo o amor, encorajamento e compreensão ao longo desta jornada.

Ao meu orientador, Professor Doutor Joelcio, pela orientação, sabedoria e paciência, que foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Às Biancas e Suena, pela colaboração e troca de conhecimento nas incontáveis reuniões às quartas-feiras.

À Professora Doutora Esther, por ter sido a primeira a acreditar em mim e depositar na minha jornada acadêmica.

A todos vocês, o meu mais profundo agradecimento por fazerem parte desta conquista. Este mestrado também é dedicado a cada um de vocês.

Acima de tudo, porém, ao Senhor, por meio de quem são todas as coisas.

.

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT.....	iii
INTRODUÇÃO.....	2
OBJETIVOS	7
MÉTODO	9
Critérios de Elegibilidade.....	9
Critério de exclusão	10
Estratégia de pesquisa	10
Seleção de estudo	10
Extração de dados	11
Revisão sistemática - Risco de viés	11
Revisão Sistemática – Qualidade	12
Avaliação do nível de evidência (GRADE).....	12
Resumo das informações	12
Aspectos éticos.....	13
RESULTADOS	15
Seleção de estudos	15
Descrição das revisões sistemáticas incluídas	17
Efeito da intervenção (Tabela 1).....	18
Risco de viés das revisões sistemáticas – ROBIS.....	19
Qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2.....	22
GRADE	25
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO.....	33
CONFLITO DE INTERESSES.....	35

REFERÊNCIAS.....	37
ANEXO 1.....	46
Estratégia de busca completa	46
ANEXO 2.....	49
Ferramenta de avaliação do risco de viés - ROBIS	49
ANEXO 3.....	52
Ferramenta de avaliação de qualidade – AMSTAR2.....	52

RESUMO

Introdução: Existem estudos randomizados e observacionais sobre a eficácia da metformina na gravidez para reduzir a incidência de abortamento e de diabetes mellitus gestacional (DMG) em mulheres com o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos (SOP). Porém algumas revisões sistemáticas com estes estudos primários têm apresentado resultados conflitantes em relação ao tamanho do efeito e a precisão desta intervenção.

Objetivo: Realizar uma visão geral de revisões sistemáticas (RSs) (*overview of reviews*) que estudaram os efeitos da metformina, versus placebo ou nenhuma intervenção, usada gestantes com diagnóstico pré-concepcional de SOP para reduzir a incidência de aborto espontâneo e diabetes gestacional .

Métodos e análises: Foi realizada uma *overview of reviews*. Fizemos a busca na literatura por estudos sobre o tema nas bases de dados Embase; PubMed; Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS); Cochrane Central Register of Controlled Trials. Idioma, status de publicação e filtros indexados ou publicados por ano não foram aplicados. Dois revisores completaram independentemente a triagem e seleção dos artigos, avaliação de qualidade, avaliação de risco de viés e coleta de dados. Sintetizamos os resultados das revisões incluídas em um resumo narrativo. Para avaliação da qualidade dos estudos incluídos e o risco de viés utilizamos as ferramentas AMSTAR 2 e ROBIS, respectivamente. Verificamos a força de recomendação sobre o uso da intervenção através da ferramenta GRADE apresentada nos estudos.

Resultados: Foram incluídas 13 RS, com somente ensaios clínicos randomizados (ECR) (4/13) ou ECRs e estudos observacionais (9/13), que foram publicados entre 2011 e 2022. Em relação ao abortamento espontâneo, houve nove RSs que apresentaram esse desfecho, sendo que quatro estudos apresentaram redução de sua incidência com precisão estatisticamente significativa (OR 0,19; IC95% 0,12 - 0,28 - maior tamanho de efeito e melhor precisão). Outros cinco estudos não mostraram resultados significativos. Quanto ao DMG, seis estudos (6/11) apresentaram resultados em efeito significativo, com destaque um deles que demonstrou uma redução do efeito entre 76% e 94% (OR 0,12; IC85% 0,06 - 0,24). Todos os estudos apresentaram qualidade “criticamente baixa” pelo AMSTAR2 e somente um estudo apresentou “baixo risco de viés”. O GRADE não foi apresentado em 12 das 13 revisões sistemáticas e a que apresentou o fez inadequadamente.

Conclusão: Nossos resultados enfatizam a importância de uma avaliação crítica das evidências disponíveis e destacam a necessidade contínua de pesquisas bem planejadas e conduzidas para avaliar o uso da metformina para prevenir o abortamento espontâneo e DMG em gestantes com SOP. Isso é essencial para formular diretrizes, orientar tomadores de decisões e implementação de políticas de saúde, garantindo que as intervenções adotadas sejam baseadas em evidências sólidas e confiáveis.

Registro de revisão sistemática: PROSPERO 2023 CRD42023441488

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos; gravidez; aborto espontâneo; diabetes gestacional; metformina, *overview of reviews*.

ABSTRACT

Introduction: There are randomized and observational studies on the efficacy of metformin in pregnancy to reduce the incidence of miscarriage and gestational diabetes mellitus (GDM) in women diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS). However, some systematic reviews have presented conflicting results regarding this intervention's effect size and precision.

Objective: To conduct an overview of systematic reviews (SRs) that studied the effects of metformin, versus placebo or no intervention, used in pregnant women with a preconception diagnosis of PCOS to reduce the incidence of miscarriage and gestational diabetes.

Methods and analyses: We conducted an overview of reviews. We searched the literature for studies in Embase, PubMed, Virtual Health Library (LILACS), and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Language, publication status, and indexed or published-by-year filters were not applied. Two reviewers independently completed the screening and selection of articles, quality assessment, risk of bias assessment, and data extraction. We synthesized the results of the included reviews into a narrative summary. To assess the quality of the included studies and the risk of bias, we used the AMSTAR 2 and ROBIS tools, respectively. We assessed the strength of the recommendation regarding the use of the intervention using the GRADE tool as presented in the studies.

Results: Thirteen SRs were included, with only randomized controlled trials (RCTs) (4/13) or RCTs and observational studies (9/13) and published between 2011 and 2022. Nine SRs studied the miscarriage as an outcome, of which four studies showing a statistically significant reduction in incidence with greater effect size and better precision (OR 0.19; 95% CI 0.12 - 0.28). The other five studies did not show significant results. Regarding GDM, six studies (6/11) presented results with a significant effect, with one demonstrating a reduction in the effect between 76% and 94% (OR 0.12; 85% CI 0.06 - 0.24). All studies were of "critically low" quality according to AMSTAR2, and only one presented a "low risk of bias." GRADE was not presented in 12 out of the 13 systematic reviews, and the one that presented it did so inadequately.

Conclusion: Our results emphasize the importance of a critical evaluation of the available evidence and highlight the ongoing need for well-planned research to assess the use of metformin to prevent miscarriage and GDM in pregnant women with PCOS. It is essential for

formulating guidelines, guiding decision-makers, implementing health policies, and ensuring the interventions adopted are based on solid and reliable evidence.

Systematic review registration: PROSPERO 2023 CRD42023441488

Keywords: Polycystic ovary syndrome; pregnancy; miscarriage; gestational diabetes; metformin; overview of reviews.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva, sendo caracterizada por alterações reprodutivas e hiperandrogênicas.¹ É uma doença de etiologia complexa, com manifestações bastante heterogêneas.² De acordo com a diretriz mais recente, sua prevalência varia entre 10 a 13% na população geral.¹ Entre as principais manifestações clínicas, podemos citar alterações do ciclo menstrual, alterações dermatológicas (acne, alopecia, hirsutismo) e a infertilidade.³ Apesar de não haver unanimidade quanto a forma de se fazer diagnóstico, até 2023 os critérios mais utilizados eram os propostos pelo consenso de Rotterdam.⁴ Este propunha que, para ser diagnosticada com SOP, a mulher deveria apresentar ao menos dois dos seguintes critérios: (1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial (acne, hirsutismo, alopecia ou elevação bioquímica de ao menos um androgênio); (2) oligo ou anovulação (alteração do ciclo menstrual, com presença de 9 ciclos ou menos em um ano); (3) evidência ultrassonográfica de ovários com morfologia policística (presença de mais de 12 folículos antrais (entre 2 e 9 mm) em pelo menos um dos ovários, ou volume ovariano maior ou igual a 10cm³).^{3,4}

O novo consenso propõe um algoritmo para o diagnóstico:

- (i) Ciclos irregulares e hiperandrogenismo clínico são suficientes para o diagnóstico (sendo necessário excluir-se outras causas com dosagem de TSH, prolactina, 17-OH-progesterona, FSH e, se clinicamente indicado, exclusão de Síndrome de Cushing, hipogonadismo hipogonadotrófico e tumor da suprarrenal).
- (ii) Se houver ciclos irregulares mas sem hiperandrogenismo clínico, prossegue-se com avaliação bioquímica de hiperandrogenismo com dosagem de testosterona total e livre – se alterados, também já são suficientes para o diagnóstico de SOP (após exclusão de outras causa como acima).

- (iii) Na presença de ciclos irregulares OU hiperandrogenismo: em mulheres adultas, prossegue-se com solicitação de USG ou hormônio Anti-mülleriano – se positivo, tem-se o diagnóstico de SOP (mantidas as exclusões das causas já citadas). Em adolescentes, não está indicada a realização de ultrassom, considera-se a paciente com risco para SOP e posteriormente na vida adulta está indicado prosseguir investigação¹

A obesidade está frequentemente relacionada com a SOP. De forma independente, a obesidade já está relacionada com o aparecimento de hirsutismo, hiperandrogenismo, infertilidade e complicações gestacionais, porém quando associada a SOP, age de forma sinérgica, exacerbando tais resultados^{5,6}.

Já está bem documentado o aumento de complicações metabólicas associadas a SOP,⁷ até 60% dessas pacientes podem apresentar resistência insulínica.^{8,9} A gestação é marcada por um estado fisiológico de aumento à resistência insulínica, causada pela presença de lactogênio placentário, estradiol, progesterona e cortisol – todos esses fatores agem de forma a criar um estado diabetogênico na mulher, para que haja chegada adequada de glicose do feto.^{10,11} Em mulheres com SOP, esse estado que seria fisiológico acaba por aumentar o risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Algumas metanálises recentes mostram um risco de 2.8 a 4.3 de gestantes com SOP desenvolverem DMG se comparadas com grupos controle de mulheres saudáveis.¹²⁻¹⁴

A SOP é a principal causa de infertilidade causada por anovulação.⁵ Ainda que até 60% das pacientes com a síndrome sejam capazes de engravidar em até 12 meses de tentativa, o tempo necessário para a concepção ainda é maior do que se comparado àquelas sem o diagnóstico, sendo essas pacientes responsáveis por até 90% do público que procura tratamentos para fertilidade.¹⁴ A obesidade é um fator de risco independente para infertilidade e abortos espontâneos, quando associada a SOP age exacerbando tais desfechos.^{5,14}

Sabe-se também que há aumento das taxas de aborto em mulheres com SOP, com risco de gestações evoluírem para aborto espontâneo em até 30 a 50% nesse grupo,^{15,16} com risco até 3 vezes maior do que na população em geral.¹⁶ Em mulheres que iniciaram investigação para abortos recorrentes, até 56% acabaram descobrindo-se portadoras de SOP.¹⁷

Dada a importância do tema do ponto de vista de Saúde Pública, tem-se estudado possíveis soluções para o problema. Uma das medicações mais estudadas com esse intuito foi a metformina, uma biguanida já comumente utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo II.¹⁸

Uma sequência de eventos pode estar associada à diminuição dos níveis de insulina no sangue:

- (i) pode reduzir a concentração do inibidor-1 do ativador do plasminogênio;^{17,18}
- (ii) melhorar a vascularização uterina;^{19,20}
- (iii) diminuir as concentrações de androgênio e LH;^{21,22}
- (iv) perda de peso em alguns casos.²³

Em teoria, essas mudanças seriam capazes de diminuir as taxas de aborto e diabetes gestacional.

Durante o registro na PROSPERO²⁴ de uma nova revisão sistemática (RS) sobre o uso de metformina na gravidez para reduzir a incidência de aborto espontâneo e DMG, identificamos algumas RS publicadas sobre o assunto com resultados discrepantes, como em duas últimas RS publicadas em 2022.^{23,25} Observamos possíveis vieses e qualidade comprometida nessas revisões.

Assim, decidimos realizar uma visão geral dessas RSs (*overview of reviews*),²⁶ avaliando a qualidade metodológica e o risco de viés das RS incluídas. Esta revisão pretende analisar criticamente os estudos existentes sobre o assunto, permitindo verificar se as

informações produzidas até o momento podem apoiar o uso de metformina durante a gravidez, ou se novos estudos primários ou RSs ainda são necessários para tomada de decisão.

A *overview of reviews* da Cochrane, denominada genericamente como *overviews*, utiliza métodos explícitos e sistemáticos para pesquisar e identificar várias RSs sobre questões de pesquisa relacionadas na mesma área de tópico com o objetivo de extrair e analisar seus resultados em resultados importantes.²⁶ Apesar da semelhança com uma revisão sistemática, considera-se que a unidade de pesquisa da *overview of reviews* é uma revisão sistemática e não um estudo primário (ensaio clínico randomizado, estudos de intervenção não randomizados ou estudos observacionais).

Recentemente, Tosti et al. (2023)²⁷ apresentam algumas considerações sobre a utilização de metformina em gestantes com síndrome de ovário policístico (SOP). A metformina pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia, abortos tardios e parto prematuro em mulheres grávidas com obesidade grave e SOP. Existem ainda muitos pontos obscuros sobre o uso da metformina em mulheres grávidas. Alguns ensaios clínicos estão sendo conduzidos ²⁸, com o objetivo de fornecer evidências clínicas sobre seu uso. Entretanto, não identificamos nenhuma “*overview*” de RSs e nem registro de estudos semelhantes ao nosso na plataforma PROSPERO.²⁴

Assim, pretendemos realizar uma revisão que permitirá uma visão geral das RSs que estudaram os efeitos da metformina utilizados na gestação versus placebo, ou nenhuma intervenção, por mulheres com diagnóstico pré-concepcional de SOP para reduzir a incidência de aborto espontâneo e diabetes gestacional.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Realizar uma *overview of reviews* das RSs que estudaram os efeitos da metformina durante a gravidez versus placebo ou nenhuma intervenção usada por mulheres grávidas com diagnóstico pré-concepcional de SOP para reduzir a incidência de aborto espontâneo e diabetes gestacional.

MÉTODO

MÉTODO

Para sintetizar as evidências disponíveis, conduzimos uma overview of reviews seguindo os métodos estabelecidos de acordo com o Cochrane Handbook²⁶ e a declaração Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR).²⁹ Avaliamos as RSs de acordo com sua qualidade e risco de viés, usando o AMSTAR2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews)³⁰ e o ROBIS (Risk Of Bias In Systematic reviews).³¹ Também comparamos os resultados de RSs para desfechos pré-determinados (aborto espontâneo e DMG) e classificamos a qualidade das evidências disponíveis usando o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).³² O protocolo de estudo desta visão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO²⁴ (CRD42023441488).

Critérios de Elegibilidade

Incluímos RSs, com ou sem metanálises, que incluíram ensaios clínicos randomizados (RCTs) e/ou estudos observacionais (estudos controlados não randomizados: coortes), de acordo com os itens da estratégia PICOS.

Elementos da estratégia PICOS para a questão de pesquisa:

- População: gestantes com diagnóstico pré-concepcional de SOP.
- Intervenção: Usar metformina antes da gravidez ou iniciá-la no primeiro trimestre.
- Comparação: placebo ou nenhuma intervenção.
- Resultado: incidência de aborto espontâneo e DMG.
- Tipo de estudo: RSs.

Critério de exclusão

Para este estudo, excluimos revisões de relatos de caso e de séries de casos, revisões qualitativas ou revisões que são descritas como protocolos de pesquisa, estudos experimentais com animais e estudos cuja população são mulheres que se submeteram à indução da ovulação com qualquer tipo de medicamento ou medicamento. Estudos primários suplementares não serão incluídos.

Estratégia de pesquisa

Pesquisamos em Embase [Elsevier] (1980-atual); PubMed [MEDLINE] (1966-atual); Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, 1982-atual); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane); Polycystic Ovary Syndrome AND Metformin AND (Gestational Diabetes (Diabetes, Gestational) OR Spontaneous Abortion (Abortion, Spontaneous)) AND (Systematic Review OR Meta-analysis). Idioma, status de publicação e restrição de ano de publicação não foram aplicados. A estratégia de pesquisa está disponível no Anexo 1. Exportamos os resultados da pesquisa para o EndNote X9 (Clarivate Analytics) para remover os estudos duplicados antes da triagem.

Seleção de estudo

Após a remoção dos estudos duplicados, dois revisores independentes fizeram a triagem de todos os títulos e resumos. Os revisores revisaram os estudos de texto completo daqueles potencialmente elegíveis. Possíveis divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor para garantir a qualidade dos processos. Utilizamos o aplicativo Rayyan,³³ desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute (QCRI), como ferramenta auxiliar para arquivamento, organização e seleção dos estudos.

Extração de dados

Os revisores extraíram dados dos estudos incluídos de forma independente e em pares. A discrepância nesta etapa foi resolvida por discussão e consenso.

Um formulário padrão de extração de dados foi usado para avaliar as seguintes informações: características gerais dos estudos (autor, ano de publicação, nome do periódico), tipo de estudo (randomizado, não randomizado controlado, não randomizado e não controlado), número de pacientes incluídas em cada grupo (Metformina ou Placebo/Sem Medicação), o período em que foi iniciado metformina ou placebo/Sem Medicação (antes da gravidez ou nas primeiras 20 semanas), presença de outras doenças clínicas associadas, a incidência de aborto espontâneo no primeiras 20 semanas, a incidência de DMG diagnosticado entre 24 e 28 semanas de gestação.

Os dados foram agrupados em uma tabela para permitir a especificação desses itens. Um agrupamento de informações facilitou a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre eles.

Revisão sistemática - Risco de viés

Para cada revisão sistemática selecionada para o estudo, foi aplicada a ferramenta ROBIS³¹, (Anexo 2) que consiste em três fases de avaliação (i. avaliação da relevância; ii. identificação de potenciais riscos de viés durante o processo de revisão, e iii. avaliação de o risco geral de viés), com a fase ii consistindo em quatro domínios (a. critérios de elegibilidade dos estudos; b. identificação e seleção dos estudos; c. coleta de dados e avaliação dos estudos; e d. síntese e resultados). Os resultados da avaliação de risco de viés são "altos", "baixos" ou "incertos". Realizamos todas as etapas do ROBIS, mesmo considerando que a primeira etapa é opcional.³¹ Da mesma forma adotamos o método de avaliação independente por dois

avaliadores. Se os resultados da avaliação dos dois avaliadores fossem inconsistentes, o terceiro avaliador arbitraria.

Revisão Sistemática – Qualidade

Usamos a ferramenta AMSTAR2³⁰ (Anexo 3) para avaliar a qualidade metodológica das RSs incluídas. Contém 16 questões que abordam aspectos metodológicos que serão registrados com "sim", "parcialmente sim" ou "não", e os resultados da avaliação final da qualidade da metodologia com "alta", "moderada", "baixo" ou "muito baixo".³⁰ Dois revisores independentes avaliaram a qualidade da metodologia nos estudos incluídos usando a ferramenta AMSTAR2³⁰ e, em caso de desacordo, foi resolvido por discussão e consenso.

Avaliação do nível de evidência (GRADE)

Aderimos às recomendações de "Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation." (GRADE), onde são avaliados os seguintes domínios principais: risco de viés, inconsistência, caráter indireto, imprecisão e viés de publicação/relatório.³² Apresentamos a força das recomendações das RSs incluídas nesta *overview*.

Resumo das informações

Combinamos as revisões incluídas em um resumo narrativo. Os estudos incluídos foram apresentados através de uma síntese com informações da extração de dados descrita anteriormente.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva sobre a qualidade e o risco de viés dos estudos de revisão sistemática e metanálise incluídos, de acordo com os resultados das ferramentas AMSTAR 2³⁰ e ROBIS³¹ utilizadas, respectivamente.

Relatamos o GRADE³² para cada desfecho predefinido nos estudos e análise de subgrupo com base no período em que a metformina ou placebo/nenhuma medicação foi iniciada e a dose de metformina quando possível.

Aspectos éticos

Este estudo se enquadra na Deliberação 351/2020 da Congregação da Faculdade de Medicina, Unesp com base na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que não deve ser registrada nem avaliada pelo sistema CEP/CONEP, por se tratar de pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos de revisão para literatura científica.

RESULTADOS

RESULTADOS

Seleção de estudos

A Figura 1 detalha o fluxo de informações durante a etapa de identificação e seleção dos estudos desta *overview*.

Após busca em diferentes bases de dados, nós identificamos 897 artigos, de acordo com nossa estratégia de busca . Excluimos 125 artigos duplicados e avaliamos título e resumo de 772, restando 23 artigos que fizemos a leitura na íntegra. Destes 23 artigos, 10 foram excluídos após leitura pelos seguintes motivos: apresentarem população errada³⁴; intervenção errada^{12,35}; comparador errado⁷; desfecho errado³⁶; se tratarem de avaliação de fator de risco³⁷; revisão de literatura^{38,39}; análise crítica de artigo⁴⁰ e debate sobre o assunto⁴¹.

Ao final desse processo, nós incluimos 13 artigos nesta *overview*.^{23,42–53}

Identificação dos estudos via base de dados e registros

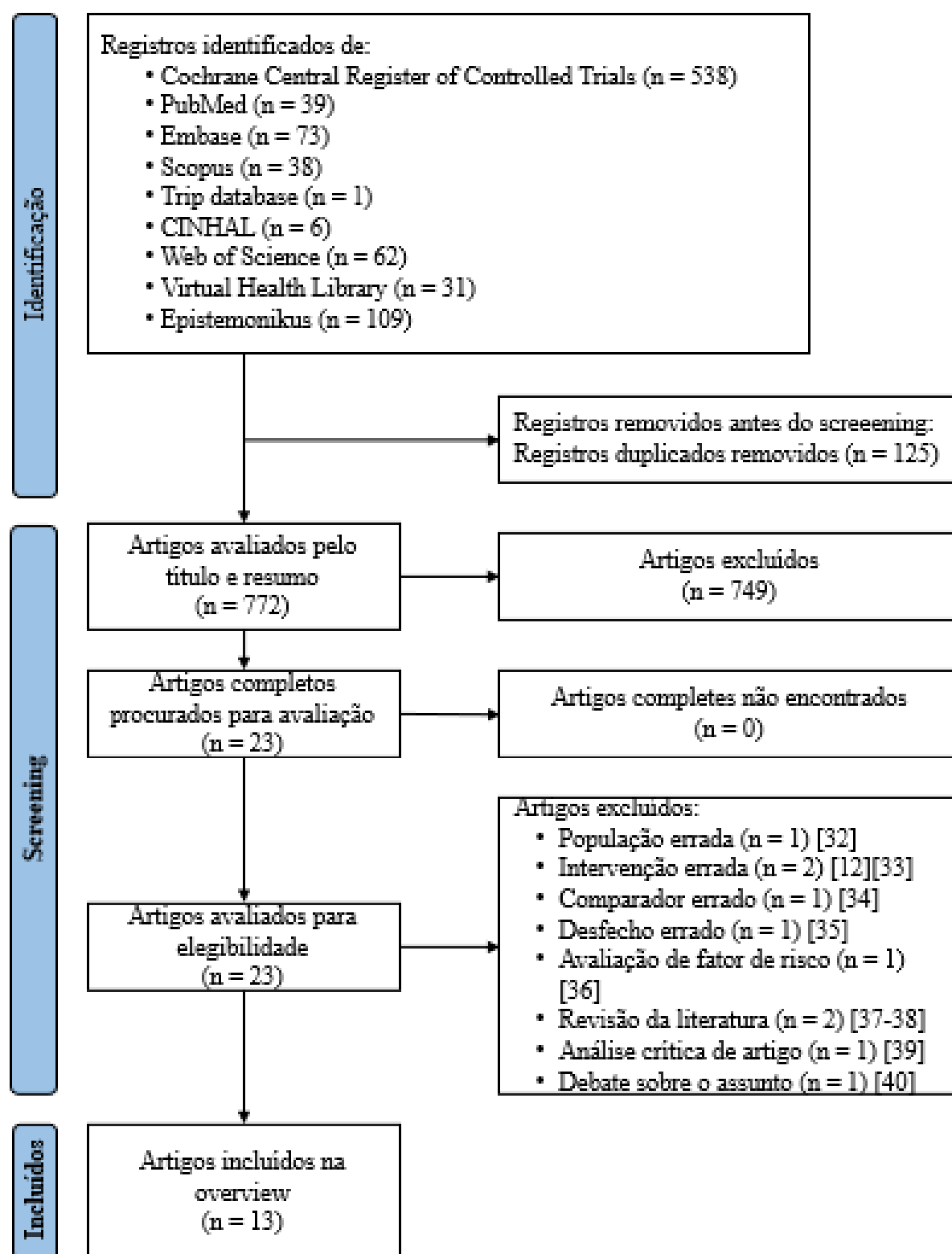


Figura 1 – Flow chart da seleção de artigos para esta overview

Descrição das revisões sistemáticas incluídas

Na tabela 1 apresentamos as informações extraídas das RSs incluídas nesta overview

Tabela 1 - Características das avaliações incluídas

Autor	Ano de Publicação	Periódico	Número de estudos	Tipo de estudo	Desfecho	Grupo metformina (n)	Grupo Comparador	Grupo Comparador (n)	Metanálise OR [IC 95%]	Período em que a metformina ou placebo/sem medicação foi iniciada	Financiamento	Conflito de interesse
Cao Q ⁴²	2021	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	4	ECR	Abortamento	372	Sem medicação ou placebo	351	0,85 [0,45 - 1,60]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Não	Não
						399			1,04 [0,58 - 1,97]			
Doi SAR ⁴⁶	2020	Obesity Reviews	11	ECR	DMG	1170	Sem medicação ou placebo	1200	1,03 [0,85 - 6,64]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Yes	Não
Feng L ⁴⁷	2015	Gynecological Endocrinology	3	Observacionais e ECR	Abortamento	284	Sem medicação ou placebo	245	0,32 [0,19 - 0,56]	Antes da gestação	Não declarado	Não
			4		DMG	200		160	0,52 [0,16 - 1,75]			
Laurantzis ME ⁴⁸	2013	Metabolism Clinical and Experimental	3	Observacionais e ECR	Abortamento	216	Sem medicação ou placebo	163	Narrativa	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Não declarado	Não
			5		DMG	458		486	Narrativa			
Oostdam N ⁴⁹	2011	Journal of women's Health	3	ECR	DMG	172	Placebo	176	0,80 [0,36, 1,78]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Yes	Não
Tan X ⁵⁰	2016	Clinical and Investigative Medicine	11	Observacionais e ECR	Abortamento	388	Sem medicação ou placebo	510	0,20 [0,12 - 0,31]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Não declarado	Não declarado
					DMG	552		493	0,28 [0,10 - 0,75]			
Yuan L ⁵¹	2021	Reproductive Biology and Endocrinology	8	Observacionais e ECR	Abortamento	185	Placebo	164	0,78 [0,53 - 1,15]	Antes da gestação	Sim	Não
Zeng XL ⁵²	2016	Medicine	6	Observacionais e ECR	Abortamento	483	Sem medicação ou placebo	321	0,19 [0,12 - 0,28]	Nas primeiras 20 semanas de gravidez	Não	Não
			8		DMG	1192		968	0,35 [0,19 - 0,65]			
Zhao J ⁵³	2018	Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes	3	Observacionais e ECR	Abortamento	78	Sem medicação ou placebo	78	0,27 [0,06 - 1,09]	Nas primeiras 20 semanas de gravidez	Não	Não
			6		DMG	341		302	0,28 [0,11 - 0,74]			
Zhao Q ⁵³	2022	Gynecological Endocrinology	3	Observacionais e ECR	Abortamento	348	Sem medicação ou placebo	322	0,37 [0,12 - 1,15]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Não	Não
			9		DMG	832		716	0,48 [0,26 - 0,89]			
Zheng J ⁵³	2013	Journal of endocrinological investigation	4	Observacionais e ECR	Abortamento	266	Sem medicação ou placebo	223	0,32 [0,19 - 0,55]	Nas primeiras 20 semanas de gravidez	Sim	Não declarado
			4		DMG	361		360	0,12 [0,06 - 0,24]			
Zhuo Z ⁵³	2014	Journal of Diabetes Research	13	Observacionais e ECR	DMG	457	Sem medicação ou placebo	357	0,17 [0,11 - 0,27]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Não declarado	Não
Zhu D ⁴⁴	2022	Annals of translational Medicine	3	ECR e follow-up de ECR	Abortamento	437	Sem medicação ou placebo	443	0,92 [0,71 - 1,20]	Antes da gestação ou nas primeiras 20 semanas	Não declarado	Não
			6		DMG	403		388	0,56 [0,25 - 1,26]			

Nós realizamos a pesquisa bibliográfica até 17 de agosto de 2023 e identificamos RSs sobre o tema a partir de 2011 (Cao2011; Oostdam2011)^{42,49}, sendo que as mais recentes foram publicadas em 2022^{23,44}.

Dentre as revisões, somente quatro utilizaram somente ECRs^{42,44,46,49}, sendo que uma dessas também utilizou um follow-up de um ECR.⁴⁴ Todas as outras utilizaram estudos observacionais e ECRs. O número de gestantes incluídas nas RSs variou de 156⁵³ a 2370.⁴⁶

Em relação aos desfechos considerados na nossa overview, abortamento e DMG, três RSs avaliaram somente o DMG^{45,46,49} e um avaliou somente o desfecho abortamento.⁵¹

Considerando que a pesquisa bibliográfica foi realizada em 2023, somente quatro RSs foram publicadas há menos de dois anos^{42,44,51,53} e todas elas avaliaram somente o desfecho abortamento.

Todas as RSs foram publicadas em inglês e conduzidas predominantemente por pesquisadores chineses (n = 10)^{23,42-45,47,50-53}, além de uma revisão de cada um dos seguintes países: Grécia⁴⁸; Holanda⁴⁹; e Qatar⁴⁶.

Não identificamos nenhum registro ou protocolo de pesquisa publica atualmente que indiquem que novas revisões sistemáticas ou atualizações estão sendo conduzidas.

Efeito da intervenção (Tabela 1)

Quatro estudos apresentaram redução de chance de abortamento espontâneo^{43,47,50,52}, sendo que o menor tamanho de efeito observado foi no estudo de Zeng et al. (2016)⁵² cuja redução variou de 72% e 88% (OR 0,19; IC95% 0,12 - 0,28). Outras cinco RSs não apresentaram precisão que mostrasse tamanho de efeito clínica e estatisticamente significativa.^{23,42,44,51,53}

Dentre onze os estudos que avaliaram o desfecho DMG, seis deles apresentaram redução de chance de desenvolvimento desta,^{23,43,45,50,52,53} com destaque para o estudo de Zheng et al. (2013) que demonstrou uma redução do efeito entre 76% e 94% (OR 0,12; IC85% 0,06 - 0,24)⁴³. Os outros estudos que avaliaram este desfecho não mostraram redução significativa da incidência de DMG.^{42,44,46,49,54}

Houve um estudo que avaliou ambos os desfechos incluídos nesta *overview*, mas não realizou metanálises, somente uma descrição narrativa.⁴⁸

Risco de viés das revisões sistemáticas – ROBIS

Para avaliação do risco de viés foi aplicada a ferramenta ROBIS³¹ em todas as revisões selecionadas. A tabela 2 resume os achados encontrados.

Tabela 2 – Risco de viés de acordo com as revisões sistemáticas incluídas no estudo

Autor	Ano	Fase 1: avaliação da relevância		Fase 2: identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão																Fase 3: avaliação do risco de viés geral				Risco de viés da revisão							
				Domínio 1: critério de elegibilidade dos estudos					Domínio 2: identificação e seleção dos estudos					Domínio 3: coleta de dados e avaliação do estudo													Domínio 4: síntese e resultados				
				P	I	C	O		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	3.1								3.2	3.3	3.4	3.5	4.1
		D1	D2	D3	D4	A	B	C	Decisão																						
Cao Q ⁴²	2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	BAIXO		
Doi S ⁴⁶	2019	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	ALTO	
Feng L ⁴⁷	2015	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	ALTO	
Lautatzis M ⁴⁸	2013	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	NI	NI	✓	✓	✓	NI	NI	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	ALTO	
Osstam N ⁴⁹	2013	✗	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	NI	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	ALTO	
Tan X ⁵⁰	2016	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ALTO	
Yuan L ⁵¹	2021	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	NI	ALTO	
Zeng X ⁵²	2016	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	ALTO	
Zhao J ⁵³	2018	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	ALTO	
Zhao Q ²³	2022	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	ALTO	
Zheng J ⁴³	2013	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✗	NI	NI	✗	✗	✗	✗	NI	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	ALTO	
Zhou Z ⁴⁵	2014	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NI	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	ALTO	
Zhu D ⁴⁴	2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ALTO

(P:pupulação; I:Intervenção; C:comparador; O: Desfecho; números 1.1, 1.2, ... 4.6: números de domínios; D1:domínio 1; D2: domínio 2; D3: domínio 3; D4: domínio 4; A, B e C são as questões que descrevem se as concusões sobre o risco de viés na revisão são baseadas nas evidências)

✗ Não

✗ Provavelmente não

✗ Provavelmente sim

✓ Sim

Dentre os 13 artigos selecionados, 12 mostraram, ao final da análise, um potencial alto risco de viés. Apenas um artigo, Cao et al. (2021)⁴² teve como resultado final um potencial baixo risco de viés.

A primeira fase da ferramenta busca avaliar a relevância dos artigos com base no PICO apresentado, nesse momento todos os estudos foram considerados relevantes. Apenas Oostdam et al.⁴⁹ teve uma correspondência parcial de população, já que a princípio era composta por mulheres gestantes em geral, mas trouxe uma análise separada do subgrupo de gestantes com SOP, dessa forma não julgamos necessário sua exclusão.

Durante a segunda fase do ROBIS, busca-se identificar áreas onde o viés pode ser introduzido na revisão sistemática.³¹ Para isso, questões divididas em três domínios são aplicadas.

O primeiro domínio - critérios de elegibilidade dos estudos – busca “avaliar se os critérios de elegibilidade dos estudos foram especificados previamente, esclarecidos e apropriados para a pergunta da revisão”³¹. Dentre várias questões apontadas, identificamos que dos 13 artigos, 11 não faziam menção à existência de um protocolo elaborado previamente a condução da revisão, o que compromete toda a avaliação posteriormente realizada. Além da não identificação de registro ou protocolo de pesquisa na descrição no texto dos artigos, também não identificamos na plataforma PROSPERO²⁴ ou em suplemento do artigo. Somente as revisões de Cao et al. (2021) e Zhu et al. (2022).^{42,44} relataram a existência de registro prospectivo da RS e foi encontrada na plataforma PROSPERO.²⁴

Ainda neste domínio, seis artigos^{23,43,48,49,51,53} foram considerados com alguma inadequação para o critério de elegibilidade dos estudos primários em relação à sua pergunta da pesquisa.

Dentro do domínio sobre a identificação e seleção dos estudos (Domínio 2),³¹ somente a RS de Doi et al. (2019)⁴⁶ foi considerada completa, pois apresentava condições de ser replicada integralmente. Também observamos que apenas dois artigos^{23,45} não apresentavam restrição com base em data, formato de publicação ou idioma.

Na avaliação da coleta de dados e do potencial risco de viés dos estudos primários, terceiro domínio,³¹ observamos que quatro estudos^{42,44,46,51} realizaram a avaliação de risco de viés com

ferramentas adequadas. E somente Doi et al. (2019)⁴⁶ e Zhu et al. (2022)⁴⁴ apresentação informações suficientes para considerarmos que realizaram a avaliação adequadamente.

Duas entre as 13 RSs incluídas no estudo^{42,44} tiveram a qualidade e o risco de viés dos estudos primários incluídos em suas RSs avaliados adequadamente, com análise de sensibilidade empregada nos estudos que estavam classificados como alto risco de viés.

Qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2

Para verificar a qualidade das revisões incluídas nesta overview, utilizamos a ferramenta AMSTAR 2 (tabela 3), que consiste em 16 domínios a serem avaliados³⁰.

Apesar de considerar que todos os pontos avaliados são importantes para a construção de uma boa revisão, existem 7 domínios considerados como “domínios críticos”, para a produção de uma revisão de qualidade minimamente adequada, não é permitido que perca ponto em dois ou mais desses domínios, se isto acontecer, são classificados como “criticamente baixo”. São eles: registro de protocolo ou publicação do protocolo de pesquisa antes do início da revisão (Q2); busca adequada na literatura (Q4); justificativa dos estudos excluídos (Q7); inclusão do risco de viés dos estudos individuais (Q9); métodos adequados de metanálises (Q11); consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (Q13) assim como a consideração do impacto do viés da publicação (Q15).³⁰

Na avaliação final, após a avaliação dos 16 domínios do AMSTAR, nosso resultado foi que os 13 estudos avaliados apresentaram qualidade de nível “criticamente baixa”.

Após aplicação da ferramenta nos 13 artigos avaliados, alguns pontos se sobressaíram. De forma semelhante ao encontrado no ROBIS, apenas dois artigos tinham protocolo de pesquisa registrado previamente^{42,44}, avaliado na Q2. Considerando que essa questão é essencial para a avaliação das Q4 e Q11, todos as outras 11 RSs receberam um “não” nessas duas questões, que estão entre os domínios críticos e, portanto, foram classificados como “qualidade criticamente baixa”.

Dentre as duas RSs que tiveram o protocolo de pesquisa previamente registrado^{42,44}, os domínios críticos comprometidos foram por não apresentarem justificativa de restrições de língua

(Inglês) na estratégia busca (Q4) e por não haver uma lista dos estudos primários potencialmente relevantes que foram excluídos da revisão e a justificativa dessas exclusões (Q7).

Outros domínios não considerados críticos que chamaram a atenção foram sobre a disponibilidade de informação as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos nas revisões (Q10), onde nenhuma RS apresentou essa informação, e sobre a declaração de potencial conflito de interesse ou financiamento da revisão sistemática, no qual três estudos não apresentaram essa informação.^{43,44,50}

Tabela 3 – Avaliação de qualidade (AMSTAR2) de acordo com as revisões sistemáticas incluídas no estudo

Autor	Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9 (ECR) (OBS)	Q9 (OBS)	Q10	Q11 (ECR)	Q11 (OBS)	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Decisão
Cao Q	2021	●	●	●	●	●	●	●	●	*	●	●	●	*	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Doi S	2019	●	●	●	●	●	●	●	●	*	●	●	●	*	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Feng L	2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Lautatzis M	2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	**	**	**	●	●	●	●	Criticamente baixo
Osstdam N	2013	●	●	●	●	●	●	●	●	*	●	●	●	*	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Tan X	2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Yarandi R	2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Yuan L	2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Zeng X	2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Zhao J	2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Zhao Q	2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Zheng J	2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Zhou Z	2014	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Criticamente baixo
Zhu D	2022	●	●	●	●	●	●	●	●	*	●	●	●	*	●	●	●	●	●	Criticamente baixo

Domínio Crítico em vermelho; * Somente ECR; ** Sem metanálises

- Sim
- Provavelmente sim
- Não

GRADE

Somente Oostdam et al. (2011)⁴⁹ relatou a realização do GRADE⁵⁵. Entretanto, na apresentação dos resultados, o GRADE não foi apresentado de maneira individualizada para cada desfecho do estudo, sendo apresentado de maneira geral somente as razões para considerar baixo nível de evidência e não apresenta direção do efeito nem a força da recomendação.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Esta *overview of reviews* sobre o uso da metformina previamente ou durante a gestação para reduzir a incidência de aborto espontâneo e DMG adotou uma abordagem sistemática que envolve a identificação, avaliação e síntese de múltiplas RSs e metanálises existentes. Ao examinar múltiplas revisões, fomos capazes de identificar uma gama mais ampla de estudos, aumentando a clareza das evidências disponíveis sobre este tema. Assim, acreditamos que essas valiosas informações sobre a qualidade e o risco de viés dessas revisões podem contribuir para decisões clinicamente relevantes aos médicos e tomadores de decisão em saúde.

Até este momento, esta é a primeira *overview* de RSs sobre este tema.

A *overview of reviews* também pode ser denominada *umbrella review* e pode se apresentar com outros sinônimos como *overview*, *review of reviews*, e *meta-reviews*. São coleções e avaliações sistemáticas de múltiplas RSs sobre um tópico específico. Podem abordar uma questão mais ampla do que uma revisão típica, como discutir múltiplas condições ou populações, tratamentos e desfechos.^{26,56}

O objetivo principal da *overview of reviews* é fornecer resumos “amigáveis” da amplitude da investigação relevante para uma decisão, sem que os decisores necessitem de assimilar eles próprios os resultados de múltiplas RSs. Enfim, trata-se de uma visão geral das RSs existentes.^{26,56}

Todas as 13 RSs incluídas neste estudo foram classificadas como tendo qualidade “criticamente baixa” de acordo com o AMSTAR2.³⁰ Essa conclusão levanta sérias dúvidas sobre a validade e confiabilidade na interpretação dos seus resultados.

A qualidade de uma revisão sistemática desempenha um papel crucial na confiabilidade das evidências apresentadas. RSs de baixa qualidade podem apresentar diferentes tipos de vieses e imprecisão nos resultados, comprometendo a capacidade de tirar conclusões precisas

sobre a eficácia e segurança de uma intervenção médica, como é o caso do uso de metformina na gestação de mulheres com SOP para redução da incidência de abortamento e diabetes gestacional.

Houve várias razões subjacentes para a baixa qualidade das RSs identificadas neste estudo, porém podemos destacar que não houve registro prospectivo ou publicação do protocolo de pesquisa na maioria das RSs incluídas, que tem como objetivos garantir a transparência e reprodutibilidade do processo e, também, reduzir o risco de viés de condução do estudo e de publicação.⁵⁷⁻⁶⁰

Somente após a publicação declaração PRISMA⁶¹, que defende o registro de protocolos de RSs, o *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), da Universidade de York desenvolveu o PROSPERO,²⁴ um registro prospectivo internacional de RSs, tornando acessível uma plataforma a todos os pesquisadores.

A falta de registro da RS traz dificuldades na reprodutibilidade do estudo, pois não permite acesso às informações essenciais como a estratégia de busca e análise estatística para a combinação dos estudos primários. Para a análise estatística, outro ponto importante é a possibilidade de análise *post hoc*, levando a viés de publicação, principalmente de resultados de pesquisa positivos.

Por isso, 11 das 13 RSs incluídas em nosso estudo tiveram como resposta “não” em três perguntas do AMSTAR2 que são consideradas críticas e, consequentemente, caracterizadas como RSs com qualidade “criticamente baixa”.

A avaliação adicional do risco de viés das RSs através do ROBIS³¹ acrescenta uma camada adicional de preocupação à confiabilidade das evidências apresentadas nesta *overview of reviews*. A identificação de que 12 das 13 RSs incluídas foram consideradas com alto risco

de viés destaca uma questão crítica que deve ser cuidadosamente considerada ao interpretar as conclusões deste estudo.

O alto risco de viés identificado em uma proporção significativa das RSs pode ser atribuído a uma série de fatores, incluindo deficiências nos métodos de seleção de estudos, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, análise de dados e interpretação dos resultados. Esses fatores comprometem a integridade e robustez das RSs, minando sua capacidade de fornecer uma visão precisa e abrangente das evidências disponíveis sobre o uso de metformina em mulheres com SOP.

Os pontos mais recorrentes que nos levaram a classificar como alto risco de viés as RSs incluídas neste estudo foram (i) a ausência de um protocolo de pesquisa registrado e/ou publicado prospectivamente, assim como identificamos quando utilizamos a ferramenta AMSTAR2,³⁰ (ii) as restrições (língua, data, regiões, etc.) não justificadas nas estratégias de busca por artigos relevantes que seriam incluídos no estudo, (iii) metodologia inadequada e (iv) falta da avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos nas RSs.

O que nos chama a atenção, como dito anteriormente, é que a declaração PRISMA⁶¹ foi publicada em 2011 e todas as RSs incluídas neste estudo foram publicadas a partir de 2011. Mesmo havendo fortes recomendações e orientações neste documento sobre como elaborar e registrar os protocolos de pesquisa, esse foi um dos principais pontos críticos tanto da avaliação pelo AMSTAR2³⁰ como pelo ROBIS.³¹

Em resumo, a prevalência RSs classificadas como de alto risco de viés (ROBIS³¹) e de “qualidade criticamente baixa” (AMSTAR2³⁰) incluídas nesta *overview of reviews* enfatiza a importância da cautela na interpretação dos resultados e destaca a necessidade de evidências adicionais de alta qualidade para informar adequadamente a prática clínica e as políticas de

saúde relacionadas ao tratamento de gestantes com SOP com metformina para redução da incidência de abortamento e DMG.

O uso do sistema GRADE permite a avaliação da qualidade das evidências em RSs e diretrizes, bem como a direção do efeito da intervenção e a classificação da força das recomendações nas diretrizes. GRADE vai além de um sistema de classificação, pois oferece um processo estruturado e transparente para desenvolver e apresentar resumos de evidências para RSs e diretrizes de cuidados de saúde e executar as etapas necessárias para desenvolver recomendações.⁵⁵ A não utilização do sistema GRADE⁵⁵ na maioria dos estudos, ou seu uso de maneira inadequada, mesmo nas publicações mais recentes, é outro ponto que nos chamou a atenção.

Ao seguir uma metodologia transparente e rigorosa na condução desta "overview of reviews", podemos fornecer insights valiosos sobre a qualidade das RSs disponíveis e a confiabilidade das conclusões apresentadas.

Apesar das RSs incluídas na "overview of reviews" apresentarem os problemas identificados, ainda pode haver pontos fortes nesse tipo de análise. É importante destacar que conseguimos fornecer uma visão geral abrangente das evidências disponíveis sobre o uso de metformina gestantes com SOP, ao sintetizar os resultados de múltiplas RSs, que incluíam ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Isso permite uma compreensão mais ampla do campo e das conclusões gerais. Também identificamos que existem lacunas no conhecimento sobre esse tema que requerem mais pesquisa e de melhor qualidade. Isso pode ajudar a direcionar futuros estudos e priorizar áreas para investigação adicional.

A baixa qualidade associada ao alto risco de viés das RSs incluídas comprometem a confiabilidade e validade de possíveis análises para resumir seus resultados e conclusões da *overview of reviews*. Ao realizar a combinação dos resultados das diferentes RSs, poderíamos fornecer estimativas imprecisas dos efeitos de intervenções, limitando a utilidade das

evidências sintetizadas. Além da qualidade e risco de viés, as RSs incluídas variaram em termos de metodologia, como critérios de inclusão, estratégia de busca, populações estudadas e os desfechos abortamento e DMG considerados como primários e secundários. Isso dificultaria a síntese e interpretação dos resultados e limitar a generalização das conclusões da "overview of reviews".

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Nossos resultados enfatizam a importância de uma avaliação crítica das evidências disponíveis e destacam a necessidade contínua de pesquisas bem planejadas e conduzidas para avaliar o uso da metformina para prevenir o abortamento espontâneo e DMG em gestantes com SOP. Isso é essencial para formular diretrizes, orientar tomadores de decisões e implementação de políticas de saúde, garantindo que as intervenções adotadas sejam baseadas em evidências sólidas e confiáveis.

CONFLITO DE INTERESSES

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447-2469. doi:10.1210/clinem/dgad463
2. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.57
3. Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Da Síndrome de Ovários Policísticos*. 1a ed. (Ministério da Saúde, ed.). Ministério da Saúde do Brasil; 2020. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_sndrome-ovrios-policsticos_isbn.pdf
4. Azziz R, Tarlatzis R, Dunaif A, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
5. 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. Published online 2010.
6. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(2):213-220. doi:10.1111/j.1365-2265.1990.tb00857.x
7. Bidhendi Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Ramezani Tehrani F. Metformin therapy before conception versus throughout the pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:58. doi:10.1186/s13098-019-0453-7
8. Dennett CC, Simon J. The Role of Polycystic Ovary Syndrome in Reproductive and Metabolic Health: Overview and Approaches for Treatment. *Diabetes Spectr.* 2015;28(2):116.

doi:10.2337/DIASPECT.28.2.116

9. DeUgarte CM, Bartolucci AA, and Sterility RA-F, undefined 2005. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Elsevier*. <https://sci-hub.ru/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028205003730>
10. Sonagra AD, Biradar SM, K. D, D.S. JM. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01. doi:10.7860/JCDR/2014/10068.5081
11. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409-416. doi:10.1097/MED.0B013E32834C800D
12. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1646-1658. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.087
13. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(6):CD001122. doi:10.1002/14651858.CD001122.pub4
14. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Med Clin North Am*. 2008;92(5):1163-1192. doi:10.1016/J.MCNA.2008.04.008
15. Balen AH, Tan SL, Macdougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod*. 1993;8(6):959-964. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A138174
16. Gray RH, Ling Yu Wu. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health*. 2000;90(9):1452-1454. doi:10.2105/AJPH.90.9.1452
17. Jakubowicz DJ, Seppa M, Rodriguez-armas O, et al. Insulin Reduction with Metformin Increases Luteal Phase Serum Glycodelin and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1

- Concentrations and Enhances Uterine Vascularity and Blood Flow in the Polycystic Ovary Syndrome *. 2015;86(3):1126-1133.
18. Palomba S, Orio F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Plasminogen activator inhibitor 1 and miscarriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(3):761-765. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.04.021
 19. Fleming R, Hopkinson ZOE, Wallace AM, et al. Ovarian Function and Metabolic Factors in Women with Oligomenorrhea Treated with Metformin in a Randomized Double Blind Placebo-Controlled Trial. 2015;87(July):569-574.
 20. Palomba S, Orio F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Effects of metformin and clomiphene citrate on ovarian vascularity in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1694-1701. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.035
 21. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030. doi:10.1210/er.2011-1034
 22. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6072-6076. doi:10.1210/jc.2005-0965
 23. Zhao Q, He J. Efficacy and safety of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(7):558-568. doi:10.1080/09513590.2022.2080194
 24. Center of Reviews and Dissemination University of York. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. Accessed February 9, 2024. <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced>

25. Magzoub R, Kheirelseid EAH, Perks C, Lewis S. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;271(February):38-62. doi:10.1016/j.ejogrb.2022.01.025
26. Pollock M, Fernandes R, Becker L, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews | Cochrane Training. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 (Updated August 2023)*. Cochrane; 2023. Accessed January 26, 2024. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-v>
27. Tosti G, Barberio A, Tartaglione L, et al. Lights and shadows on the use of metformin in pregnancy: from the preconception phase to breastfeeding and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1176623
28. Dunne F, Newman C, Devane D, et al. A randomised placebo-controlled trial of the effectiveness of early metformin in addition to usual care in the reduction of gestational diabetes mellitus effects (EMERGE): study protocol. *Trials*. 2022;23(1). doi:10.1186/S13063-022-06694-Y
29. Gates M, Gates A, Pieper D, et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ*. 2022;378. doi:10.1136/BMJ-2022-070849
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358. doi:10.1136/BMJ.J4008
31. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-234. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.06.005
32. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ Br Med J*. 2008;336(7653):1106. doi:10.1136/BMJ.39500.677199.AE

33. Ouzzani MA-O, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A, Syst R. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(210). <https://www.rayyan.ai/>
34. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(6). doi:10.1002/14651858.CD012394.pub3
35. Magzoub R, Kheirelseid EAH, Perks C, Lewis S. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;271(December 2021):38-62. doi:10.1016/j.ejogrb.2022.01.025
36. Lim S, Worku Takele W, Vesco KK, et al. A systematic review and meta-analysis of participant characteristics in the prevention of gestational diabetes: a summary of evidence for precision medicine. *medRxiv.* Published online April 2023:2023.04.16.23288650. doi:10.1101/2023.04.16.23288650
37. Boomsma CM, Fauser BCJM, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008;26(1):72-84. doi:10.1055/s-2007-992927
38. Raperport C, Chronopoulou E, Homburg R. Effects of metformin treatment on pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. Published online 2021. doi:10.1080/17446651.2021.1889366
39. Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: An overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):658-678. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01385.x
40. Torrealba, S. V, & Carvajal JA. Barazo En La Diabetes Mellitus Gestacional En Mujeres Con Síndrome De Ovario Poliquístico : Una Revisión Sistemática Y. *Rev meta-Analysis.* 2014;79(4):347-349.
41. Seli E. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod.* 2002;17(9):2230-2236. doi:10.1093/humrep/17.9.2230

42. Cao Q, Hu Y, Fu J, et al. Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(12):4148-4157. doi:10.1111/jog.15044
43. Zheng J, Shan PF, Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(10):797-802. doi:10.3275/8932
44. Zhu D, Chen Y, Huang J, et al. Effects of metformin on pregnancy outcome, metabolic profile, and sex hormone levels in women with polycystic ovary syndrome and their offspring: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2022;10(7):418. doi:10.21037/atm-22-909
45. Zhuo Z, Wang A, 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. *J Diabetes Res.* 2014;2014:381231. doi:10.1155/2014/381231
46. Doi SAR, Furuya-Kanamori L, Toft E, et al. Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2020;21(1):1-9. doi:10.1111/obr.12964
47. Feng L, Lin XF, Wan ZH, Hu D, Du YK. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):833-839. doi:10.3109/09513590.2015.1041906
48. Lautatzis M-E, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522-1534. doi:10.1016/j.metabol.2013.06.006
49. Oostdam N, Van Poppel MNM, Wouters MGAJ, Van Mechelen W. Interventions for preventing gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Women's Heal.* 2011;20(10):1551-1563. doi:10.1089/jwh.2010.2703
50. Tan X, Li S, Chang Y, et al. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with

- PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2016;39(4):E120-31. doi:10.25011/cim.v39i4.27091
51. Yuan L, Wu H, Huang W, Bi Y, Qin A, Yang Y. The function of metformin in endometrial receptivity (ER) of patients with polycyclic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):89. doi:10.1186/s12958-021-00772-7
 52. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, Xue Y, An RF. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome A meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(36). doi:10.1097/MD.00000000000004526
 53. Zhao J, Liu X, Zhang W. The Effect of Metformin Therapy for Preventing Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Exp Clin Endocrinol diabetes Off journal, Ger Soc Endocrinol [and] Ger Diabetes Assoc*. 2020;128(3):199-205. doi:10.1055/a-0603-3394
 54. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(51):e4863. doi:10.1097/MD.00000000000004863
 55. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2010.04.026
 56. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. *JBIMan Evid Synth*. Published online 2020. doi:10.46658/JBIMES-20-06
 57. Dwan K, Altman Dg Fau - Cresswell L, Cresswell L Fau - Blundell M, et al. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;2011(1):752. doi:10.1002/14651858.MR000031.PUB2
 58. Systematic Reviews: CRD"s guidance for undertaking reviews in health care. www.york.ac.uk/inst/crd

59. Eden J, Levit L, Berg L, Morton S. *Finding What Works in Health Care*. (Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, eds.). National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13059
60. Cumpston M, Chandler J. Chapter II: Planning a Cochrane Review | Cochrane Training. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 (Updated August 2023)*. Cochrane; 2023. Accessed February 18, 2024. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-ii>
61. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:178-189. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.001

ANEXOS

ANEXO 1

Estratégia de busca completa

LILACS

P: (Síndrome do Ovário Policístico) or (Polycystic Ovary Syndrome) or (Síndrome del Ovario Poliquístico) or (Syndrome des ovaires polykystiques))

I: metformina or metformin or metformine

Outcome1:

aborto or abortamento or abortion or Avortement

Outcome2:

(Diabetes Gestacional) or (Diabetes, Gestational) or (Diabetes Gestacional) or (Diabète gestationnel)

COCHRANE

(([mh "Polycystic Ovary Syndrome"] OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary")) AND ([mh Metformin] (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin")))) AND ([mh "Abortion, Spontaneous"] ("Abortions, Spontaneous") OR ("Spontaneous Abortions") OR ("Spontaneous Abortion") OR ("Early Pregnancy Loss") OR ("Early Pregnancy Losses") OR ("Loss, Early Pregnancy") OR ("Losses, Early Pregnancy") OR ("Pregnancy Loss, Early") OR ("Pregnancy Losses, Early") OR (Miscarriage) OR (Miscarriages) OR ("Abortion, Tubal") OR ("Abortions, Tubal") OR ("Tubal Abortion") OR ("Tubal Abortions")))

(([mh "Polycystic Ovary Syndrome"] OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary")) AND ([mh Metformin] (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin")))) AND ([mh "Diabetes,

Gestational"] OR ("Diabetes, Pregnancy-Induced") OR ("Diabetes, Pregnancy Induced") OR ("Pregnancy-Induced Diabetes") OR ("Gestational Diabetes") OR ("Diabetes Mellitus, Gestational") OR ("Gestational Diabetes Mellitus"))

PUBMED

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary"))) AND (Metformin[Mesh] (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin"))) AND ("Abortion, Spontaneous"[Mesh] ("Abortions, Spontaneous") OR ("Spontaneous Abortions") OR ("Spontaneous Abortion") OR ("Early Pregnancy Loss") OR ("Early Pregnancy Losses") OR ("Loss, Early Pregnancy") OR ("Losses, Early Pregnancy") OR ("Pregnancy Loss, Early") OR ("Pregnancy Losses, Early") OR (Miscarriage) OR (Miscarriages) OR ("Abortion, Tubal") OR ("Abortions, Tubal") OR ("Tubal Abortion") OR ("Tubal Abortions"))

((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary"))) AND (Metformin[Mesh] (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin"))) AND ("Diabetes, Gestational"[Mesh] OR ("Diabetes, Pregnancy-Induced") OR ("Diabetes, Pregnancy Induced") OR ("Pregnancy-Induced Diabetes") OR ("Gestational Diabetes") OR ("Diabetes Mellitus, Gestational") OR ("Gestational Diabetes Mellitus"))

Ovid MEDLINE

((exp "Polycystic Ovary Syndrome"/ OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary"))) AND (exp Metformin/ (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin"))) AND (exp "Diabetes,

Gestational"/ OR ("Diabetes, Pregnancy-Induced") OR ("Diabetes, Pregnancy Induced") OR ("Pregnancy-Induced Diabetes") OR ("Gestational Diabetes") OR ("Diabetes Mellitus, Gestational") OR ("Gestational Diabetes Mellitus"))

EMBASE [Elsevier]

((("Polycystic Ovary Syndrome"/exp OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary")) AND (Metformin/exp (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin")))) AND ("Abortion, Spontaneous"/exp ("Abortions, Spontaneous") OR ("Spontaneous Abortions") OR ("Spontaneous Abortion") OR ("Early Pregnancy Loss") OR ("Early Pregnancy Losses") OR ("Loss, Early Pregnancy") OR ("Losses, Early Pregnancy") OR ("Pregnancy Loss, Early") OR ("Pregnancy Losses, Early") OR (Miscarriage) OR (Miscarriages) OR ("Abortion, Tubal") OR ("Abortions, Tubal") OR ("Tubal Abortion") OR ("Tubal Abortions"))

((("Polycystic Ovary Syndrome"/exp OR ("Ovary Syndrome, Polycystic") OR ("Syndrome, Polycystic Ovary") OR ("Stein-Leventhal Syndrome") OR ("Stein Leventhal Syndrome") OR ("Syndrome, Stein-Leventhal") OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration") OR ("Ovarian Degeneration, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome") OR ("Polycystic Ovarian Syndrome") OR ("Ovarian Syndrome, Polycystic") OR ("Polycystic Ovary Syndrome 1") OR ("Sclerocystic Ovaries") OR ("Ovary, Sclerocystic") OR ("Sclerocystic Ovary")) AND (Metformin/exp (Dimethylbiguanidine) OR (Dimethylguanylguanidine) OR (Glucophage) OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin")))) AND ("Diabetes, Gestational"/exp OR ("Diabetes, Pregnancy-Induced") OR ("Diabetes, Pregnancy Induced") OR ("Pregnancy-Induced Diabetes") OR ("Gestational Diabetes") OR ("Diabetes Mellitus, Gestational") OR ("Gestational Diabetes Mellitus"))

ANEXO 2

Ferramenta de avaliação do risco de viés - ROBIS

ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA		
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:		
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?		Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?		Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?		Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?		Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?		Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES		
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):		
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?		Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?		Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?		Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?		Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?		Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL		
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:		
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?		Y/PY/PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?		Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?		Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?		Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?		Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS		
Describe synthesis methods:		
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?		Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?		Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?		Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?		Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?		Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?		Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

RISK OF BIAS IN THE REVIEW		
Describe whether conclusions were supported by the evidence:		
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?		Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?		Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?		Y/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review		RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

ANEXO 3

Ferramenta de avaliação de qualidade – AMSTAR2

AMSTAR 2		
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
☐ <i>Explanation for including only RCTs</i> ☐ OR <i>Explanation for including only NRSI</i> ☐ OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		☐ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (eg, language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists/bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer		☐ Yes ☐ No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract		☐ Yes

from included studies ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer	☐ No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	
For Partial Yes: ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	For Yes, must also have: ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study
☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No	
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	
For Partial Yes (ALL the following): ☐ described populations ☐ described interventions ☐ described comparators ☐ described outcomes ☐ described research designs	For Yes, should also have ALL the following: ☐ described population in detail ☐ described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) ☐ described study's setting ☐ timeframe for follow-up
☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCTs For Partial Yes, must have assessed RoB from: ☐ unconcealed allocation, <i>and</i> ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	
For Yes, must also have assessed RoB from: ☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	
☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI	
NRSI For Partial Yes, must have assessed RoB: ☐ from confounding, <i>and</i> ☐ from selection bias	
For Yes, must also have assessed RoB: ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	
☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs	
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	
For Yes ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	
☐ Yes ☐ No	
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present	
☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis	

☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	conducted
For NRSI	
For Yes:	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes:	
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect	☐ No
	☐ No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	
For Yes:	
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes:	
☐ There was no significant heterogeneity in the results	☐ Yes
☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes:	
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes
	☐ No
	☐ No meta-analysis conducted
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes:	
☐ The authors reported no competing interests OR	☐ Yes
☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	☐ No