



FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ

FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ

INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA

ANA KARLA GALENO PEREIRA

CAMILA SILVEIRA CRISANTO

MARI EDELINE VERAS DOURADO

**A EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA INFERTILIDADE NA MULHER COM
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA -PI

2024



ANA KARLA GALENO PEREIRA

CAMILA SILVEIRA CRISANTO

MARI EDELINE VERAS DOURADO

**A EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA INFERTILIDADE NA MULHER COM
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO À FACULDADE DE CIÊNCIAS
HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
(FAHESP) - INSTITUTO DE EDUCAÇÃO
SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
(IESVAP), COMO REQUISITO
OBRIGATÓRIO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE BACHAREL EM MEDICINA.**

LINHA DE PESQUISA: SAÚDE DA MULHER

**ORIENTADOR: PROF(A). AYANE ARAÚJO
RODRIGUES**

PARNAÍBA -PI

2024



ANA KARLA GALENO PEREIRA

CAMILA SILVEIRA CRISANTO

MARI EDELINE VERAS DOURADO

**A EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA INFERTILIDADE NA MULHER COM
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO À FACULDADE DE
CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA
SAÚDE DO PIAUÍ (FAHESP) -
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO
VALE DO PARNAÍBA (IESVAP), COMO
REQUISITO OBRIGATÓRIO PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL EM
MEDICINA.**

**LINHA DE PESQUISA: SAÚDE DA
MULHER**

**ORIENTADOR: PROF(A). AYANE
ARAÚJO RODRIGUES**

APROVADO EM 19 DE JUNHO DE 2024



BANCA EXAMINADORA

**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ (FAHESP) - INSTITUTO
DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA (IESVAP)**

AYANE ARAÚJO RODRIGUES

PROF(A). (ORIENTADOR)

**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ (FAHESP) - INSTITUTO
DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA (IESVAP)**

JOSÉ LOPES PEREIRA JÚNIOR

PROF(A). (CONVIDADO)

**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ (FAHESP) - INSTITUTO
DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA (IESVAP)**

ANA RACHEL OLIVEIRA DE ANDRADE

PROF(A). (CONVIDADO)



Contemporânea

Contemporary Journal

Vol.X No.X: 01-xx, 202X

ISSN: 2447-0961

Artigo

A EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA INFERTILIDADE NA MULHER COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR INFERTILITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA INFERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

DOI: 10.56083/RCVXNX-

Receipt of originals: 02/04/2024

Acceptance for publication: 02/23/2024

Ana Karla Galeno Pereira

Discente do curso de Medicina

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí - FAHESP/IESVAP

Parnaíba, Piauí, Brasil

a.karla.gp@outlook.com

Camila Silveira Crisanto

Discente do curso de Medicina

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí - FAHESP/IESVAP

Parnaíba, Piauí, Brasil

camisilveiraa16@gmail.com

Mari Edeline Veras Dourado

Discente do curso de Medicina

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí - FAHESP/IESVAP

Parnaíba, Piauí, Brasil

edelineveras@gmail.com

Ayane Araújo Rodrigues

Mestre em Ciências Biomédicas

Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAR

Parnaíba, Piauí, Brasil

ayane.rodrigues@iesvap.edu.br





RESUMO:

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos é um distúrbio endócrino ginecológico que pode causar infertilidade e anovulação crônica. A terapia convencional de primeira linha para infertilidade consiste em indutores de ovulação, como o Citrato de Clomifeno e Letrozol. **Objetivo:** O objetivo da presente pesquisa foi analisar a terapêutica e a eficácia dos medicamentos utilizados para tratar a SOP e suas complicações. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa foi realizada em bancos de dados, incluindo Scientific Electronic Library Scielo (Scielo) e National Library of Medicine (PubMed) a fim de evidenciar tratamentos eficazes para a SOP. **Resultados:** A pesquisa identificou 231 referências nas bases de dados SciELO e PUBMED. Por conseguinte, selecionadas 152 referências sem duplicatas sendo 88 publicações escolhidas por título e incluídas nessa pesquisa. Posteriormente, feita a seleção de 53 artigos filtrados por resumo e desses, 6 elegíveis quanto aos critérios. **Conclusão:** O Letrozol e o Citrato de Clomifeno são medicações que favorecem a indução da ovulação e gravidez nas pacientes com SOP. Dessa maneira, o tratamento deve ser individualizado de acordo com as particularidades e queixas da paciente, aliados a mudanças no estilo de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome do Ovários Policísticos, Infertilidade, Eficácia, Letrozol, Citrato de Clomifeno.

ABSTRACT:

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome is a gynecological endocrine disorder that can cause infertility and chronic anovulation. Conventional first-line therapy for infertility consists of ovulation inducers such as Clomiphene Citrate and Letrozole. **Objective:** The objective of this research was to analyze the therapy and effectiveness of medications used to treat PCOS and its complications. **Methods:** This is a systematic review of the literature. The research was carried out in databases, including Scientific Electronic Library Scielo (Scielo) and National Library of Medicine (PubMed) in order to highlight effective treatments for PCOS. **Results:** The search identified 231 references in the SciELO and PUBMED databases. Therefore, 152 references were selected without duplicates, with 88 publications chosen by title and included in this search. Subsequently, 53 articles were selected, filtered by abstract, and of these, 6 were eligible according to the criteria. **Conclusion:** Letrozole and Clomiphene Citrate are medications that favor the induction of ovulation and pregnancy in patients with PCOS. Therefore, treatment must be individualized according to the patient's particularities and complaints, combined with changes in lifestyle.

KEYWORDS: Polycystic Ovary Syndrome, Infertility, Effectiveness, Letrozole, Clomiphene Citrate.



RESUMEN:

Introducción: El síndrome de ovarios poliquísticos es un trastorno endocrino ginecológico que puede causar infertilidad y anovulación crónica. La terapia convencional de primera línea para la infertilidad consiste en inductores de la ovulación, como el Citrato de Clomifeno y el Letrozol.

Objetivo: El objetivo de la presente investigación fue analizar la terapia y la eficacia de los medicamentos utilizados para tratar el SOP y sus complicaciones. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática de la literatura. La investigación se llevó a cabo en bases de datos, como Scientific Electronic Library Scielo (Scielo) y National Library of Medicine (PubMed) con el fin de evidenciar tratamientos eficaces para el SOP. **Resultados:** La encuesta identificó 231 referencias en las bases de datos SciELO y PUBMED. Por lo tanto, se seleccionaron 152 referencias sin duplicados, siendo 88 publicaciones elegidas por título e incluidas en esa búsqueda. Posteriormente, se realizó la selección de 53 artículos filtrados por resumen y de estos, 6 elegibles en cuanto a los criterios. **Conclusión:** El Letrozol y el Citrato de Clomifeno son medicamentos que favorecen la inducción de la ovulación y el embarazo en pacientes con SOP. De esta manera, el tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con las particularidades y quejas de la paciente, junto con cambios en el estilo de vida.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Ovario Poliquístico, Esterilidad, Eficiencia, Letrozol, Citrato de Clomifeno.



Artigo está licenciado sob forma de uma licença
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.



1. Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um tema com grande relevância no que tange ao distúrbio endócrino ginecológico, sendo sua etiologia ainda desconhecida (Lana *et al.*, 2020). Além disso, é sabido que na SOP há elevada produção de andrógenos. Pressupõe-se que o excesso de hormônios esteja relacionado a um desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, desequilíbrio esse que gera manifestações clínicas como hiperandrogenismo, acne, alopecia androgênica e hirsutismo (Cavalcante *et al.*, 2021). As principais comorbidades reprodutivas relacionada à SOP são infertilidade, complicações durante a gestação e anovulação crônica (Alves *et al.*, 2022).

Atualmente, alguns métodos estão disponíveis para induzir a ovulação em mulheres portadoras de SOP. A terapia convencional de primeira linha consiste em indutores de ovulação, como o Citrato de Clomifeno (CC) e Letrozol (LE). O LE atua inibindo a conversão de androgênio em estrógeno por meio da ação da aromatase. O Citrato de Clomifeno (CC) é responsável por estimular o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e aumentar os níveis dos hormônios Luteinizante (LH) e Folículo-estimulante (FSH). Níveis adequados de FSH são cruciais para a maturação adequada dos folículos (Rodrigues *et al.*, 2022).

Aliado ao método farmacológico, o estímulo à alimentação saudável e prática de exercício físico, tem como objetivo a perda de peso, haja vista que a diminuição do percentual de gordura está associada a redução dos níveis de andrógenos e regulação dos ciclos menstruais (Pereira *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o objetivo da presente pesquisa foi elaborar uma revisão sistemática para auxiliar no direcionamento clínico da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos visando melhoria na qualidade de vida da paciente.



2. Referencial Teórico

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino ginecológico sendo a principal causa tanto de anovulação hiperandrogênica crônica quanto de infertilidade (Melo *et al.*, 2022). A origem da SOP não é totalmente conhecida, mas histórico familiar de SOP, sobrepeso ou baixo peso ao nascer, exposição a andrógenos na gestação, puberdade precoce, obesidade e resistência à insulina são fatores de risco relacionados à síndrome (Andrade *et al.*, 2022).

A SOP é caracterizada por hipersecreção de hormônio LH e diminuição relativa de hormônio FSH, associada a alteração no processo de maturação folicular e ovulação. Em ovários de mulheres normais um folículo grande (13 mm) e dominante responde ao LH. Mulheres com SOP têm responsividade inadequada ao LH em alguns folículos tão pequenos quanto 2–4 mm (Alves *et al.*, 2022). O controle hormonal mediado através do FSH consiste em converter o andrógeno em estrogênio na camada granulosa pela ação da enzima aromatase. Em contrapartida, o LH atua sobre a captação de colesterol e conversão deste em andrógenos (Silva *et al.*, 2006).

Além disso, a hiperinsulinemia por resistência insulínica (RI) modifica o metabolismo do colesterol levando à dislipidemia, reduz os níveis de Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) no fígado aumentando a testosterona livre, reduz o transporte de glicose provocando disglícemia, aumenta a liberação de LH pela hipófise estimulando a síntese de andrógenos ovarianos e aumenta as enzimas chaves na conversão de testosterona, como a dehidroepiandrosterona (DHEA) na glândula adrenal (Xavier; Freitas, 2021). Os andrógenos afetam a secreção de adipocina, exacerbando a resistência à insulina, reduzindo a lipólise e o HDL-colesterol e aumentando o LDL-colesterol (Catrinque; Ronconi, 2019).

Ademais, a SOP é considerada uma das razões mais relevantes de infertilidade devido a falha na ovulação alterada pelas quantidades de estrogênio, progesterona, FSH e LH. Os hormônios masculinos excessivos



interferem no ciclo menstrual gerando menos ovulações e períodos menstruais (Bragato; Vitorino, 2022).

Além disso, portadoras de SOP apresentam maior quantidade de hormônio antimulleriano (AMH) se comparado a mulheres não portadoras. O AMH é sintetizado nos ovários e está relacionado à diminuição do recrutamento do folículo primordial e o desenvolvimento do folículo antral regulado pelo FSH (Teixeira, 2021).

Alguns sinais e sintomas do hiperandrogenismo são acne, hirsutismo, irregularidade menstrual, puberdade precoce, alopecia, seborreia, ciclos anovulatórios e infertilidade. A infertilidade anovulatória está intimamente relacionada à SOP, sendo atribuída a 75% das mulheres com a síndrome (Bhering *et al.*, 2020).

O diagnóstico da SOP é essencialmente por exclusão de patologias específicas de hiperandrogenismo, sendo utilizados os critérios do Consenso de Rotterdam de 2003, em conjunto com a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (Melo *et al.*, 2022). Segundo Emilhano *et al.*, (2021), após excluídas outras patologias, para diagnosticar a síndrome são necessários 2 de 3 dos seguintes critérios:

- a. Ausência de ciclo menstrual por 90 dias ou menor ou igual a 9 ciclos menstruais no ano;
- b. Acne, hirsutismo e alopecia de padrão androgênico ou hiperandrogenismo laboratorial;
- c. Mais de 20 folículos antrais de tamanho entre 2 mm e 9 mm, em pelo menos um dos ovários ou volume ovariano $\geq$ a 10 cm³. Não deve ser considerado o ovário que apresenta folículo dominante ou corpo lúteo.

A SOP não tem cura, sendo tratadas apenas as manifestações clínicas



provenientes da desregulação metabólica e hormonal. Portanto, a terapêutica tem como alvo a ovulação, andrógenos e a resistência à insulina (Alves *et al.*, 2022).

O anticoncepcional oral (ACO) é um dos medicamentos utilizados para tratar a SOP, composto de hormônios sintéticos estrogênio e progesterona.

As pílulas anticoncepcionais atuam no eixo hipotálamo-hipófise-ovário inibindo a secreção de LH e proliferação endometrial através do estrogênio e progesterona (Cremonez *et al.*, 2021). A circulação regular de estrogênio diminui os níveis circulantes de androgênios, além de normalizar o nível de SHBG, reduzindo a taxa de testosterona livre e circulante (Silva *et al.*, 2021).

Mulheres com restrições ao uso dos ACO's podem se beneficiar das pílulas anticoncepcionais compostas apenas de progestina. Estudos sugerem que a progestina trata a oligomenorreia, através da indução do sangramento (Silva *et al.*, 2020).

O Letrozol é um fármaco inibidor de aromatase utilizado na SOP de forma *off-label* e seu mecanismo de ação consiste em inibir a conversão do androgênio em estrogênio pela ação da aromatase que ocorre nos ovários. Portanto, o menor nível de estrogênio circulante, induz maior secreção de FSH, estimulando e maturando o folículo ovariano. O Letrozol é medicamento de primeira linha no tratamento de infertilidade anovulatória de mulheres com SOP. É considerado como primeira linha por estar associado a menor taxa de gravidez múltipla se comparado ao Citrato de Clomifeno além de não ter efeito antiestrogênico (Pereira *et al.*, 2021).

Em pacientes anovulatórias com SOP e que não são tratadas com o LE, o CC é utilizado e é eficaz em induzir a ovulação e aliado ao dimetilbiguanida parece melhorar a taxa de desenvolvimento de folículos, espessura endometrial e circulação de FSH (Alves *et al.*, 2022). O CC pode atuar como agonista ou antagonista do estrogênio, modulando a atividade dos receptores desse hormônio. Dessa forma, altera a liberação de GnRH, estimulando a liberação de FSH pela hipófise (Pereira *et al.*, 2021).



Todavia, pacientes tratadas com CC aumentam a chance de multiparidade em 10%. Cerca de 80% das mulheres tratadas com este fármaco apresentarão estímulo ovariano com o tratamento e 50% das pacientes engravidaram em 6 meses de uso do medicamento (Silva *et al.*, 2021). Apesar de ser um fármaco indutor de ovulação, seu efeito antiestrogênico possibilita maior desenvolvimento do endométrio e colo do útero, além de aumentar o muco cervical, gerando, portanto, menores chances de gravidez (Silva *et al.*, 2019).

De acordo com Salles, Ribeiro e Colodetti (2021), comparando a eficácia do LE *versus* CC e LE com metformina *versus* CC com metformina, foi realizado um estudo randomizado com 268 mulheres. Como resultado, houve maior taxa de ovulação, de cerca de 71,5% no grupo em que foi utilizado o LE.

Além de medidas farmacológicas, o tratamento da SOP é aliado a prática de atividade física e regime alimentar adequado e balanceado, objetivando a redução do peso. A redução de 5% do peso como parte do tratamento de mulheres com SOP traz benefícios no quadro de hiperandrogenismo e anovulação, sendo, benéfica para reprodução e fertilidade (Pena *et al.*, 2022).

3. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada em 8 etapas: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados; (7) avaliação da qualidade das evidências e (8) redação e publicação dos resultados.

Baseado no tema e no objetivo de estudo a questão norteadora (Entre Letrozol e Citrato de Clomifeno qual o mais eficaz no tratamento em portadoras de SOP?) foi definida utilizando a estratégia do anagrama PICO,



onde P: Mulheres portadoras de SOP; I: Tratamento Letrozol; C: Citrato de Clomifeno; O: Eficácia.

A busca das evidências foi realizada mediante pesquisa nas bases de dados: Scientific Electronic Library Scielo (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando os descritores: Síndrome do Ovário Policístico, infertilidade, eficácia, Letrozol e Citrato de Clomifeno, que foram obtidos mediante pesquisa na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) (Tabela 1), de forma combinada, utilizando o operador booleano AND (Tabela 2).

Como critério de inclusão foram aplicados artigos publicados nos últimos cinco anos que continham estudos em humanos, estudos observacionais (corte transversal, coorte, caso controle), relato de caso e ensaios clínicos. E como critério de exclusão foram utilizados estudos publicados há mais de 5 anos, estudos em animais e revisões. Os artigos não disponíveis gratuitamente, artigos duplicados e aqueles que não abordaram a temática do estudo foram excluídos. Em seguida, os artigos foram selecionados mediante análise do título e do resumo.

Ademais, os artigos selecionados pelo tema e pelos resumos foram lidos na íntegra e então feita a extração dos dados, os quais foram tabulados e analisados. A qualidade das evidências foi avaliada mediante uso da classificação elaborada por (Silva *et al.* 2015). Finalmente, foi feita a redação da revisão sistemática.

A pesquisa limitou-se a artigos científicos de um recorte temporal entre os anos de 2019 e 2023. Portanto, foram incluídos trabalhos que abordavam de forma detalhada a descrição da fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos, bem como diagnóstico e sua terapêutica. A partir da análise dos dados, foram excluídos documentos que não contemplassem ou que não estivessem de acordo com objetivo proposto neste estudo. Foram utilizadas como palavras-chaves e descritores obtidos na BVS: síndrome dos ovários policísticos, infertilidade e resistência à insulina. (Tabela 1).



Tabela 1: Palavras-chaves e respectivos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

Palavra-chave	Português	Inglês	Espanhol
Síndrome do Ovário Policístico	Síndrome do Ovário Policístico	Polycystic Ovary Syndrome	Síndrome del Ovario Poliquístico
Infertilidade	Infertilidade	Infertility	Infertilidad
Letrozol	Letrozol	Letrozole	Letrozol
Citrato de Clomifeno	Citrato de Clomifeno	Clomiphene Citrate	Citrato de Clomifeno

Fonte: (Pereira et al., 2023)

Tabela 2: Combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Cruzamento	Português	Inglês	Espanhol
1	Síndrome do Ovário Policístico and infertilidade	Polycystic Ovary Syndrome and Infertility	Síndrome del Ovario Poliquístico and Infertilidad
2	Síndrome do Ovário Policístico and Letrozol	Polycystic Ovary Syndrome and Letrozole	Síndrome del Ovario Poliquístico and Letrozol
3	Síndrome do ovário Policístico, infertilidade and Letrozol	Polycystic Ovary Syndrome, Infertility and Letrozole	Síndrome del Ovario Poliquístico, Infertilidad and Letrozol
4	Infertilidade and Letrozol	Infertility and Letrozole	Infertilidad and Letrozol



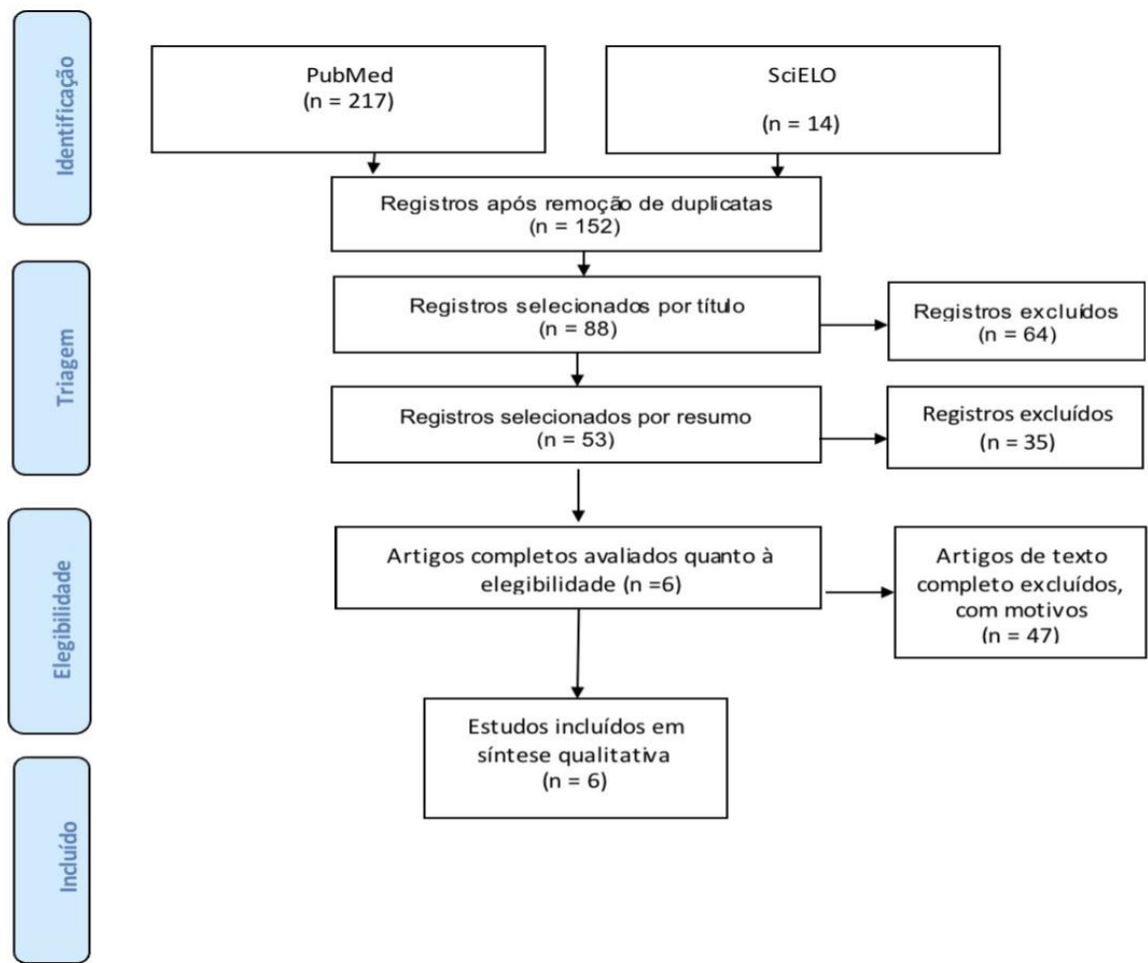
5	Síndrome do Ovário Policístico and Citrato de Clomifeno	Polycystic Ovary Syndrome and Clomiphene Citrate	Síndrome del Ovario Poliquístico and Citrato de Clomifeno
6	Síndrome do ovário Policístico, infertilidade and Citrato de Clomifeno	Polycystic Ovary Syndrome, Infertility and Clomiphene Citrate	Síndrome del Ovario Poliquístico, Infertilidad and Citrato de Clomifeno
7	Infertilidade and Citrato de Clomifeno	Infertility and Clomiphene Citrate	Infertilidad and Citrato de Clomifeno
8	Síndrome do ovário Policístico, infertilidade, letrozol and citrato de Clomifeno	Polycystic Ovary Syndrome, Infertility, Letrozole and Clomiphene Citrato	Síndrome del Ovário Poliquístico, Infertilidad and Citrato de Clomifeno

4. Resultados e Discussões

A pesquisa de artigos realizada identificou 231 estudos, destes, 217 encontradas na base de dados PubMed e 14 encontradas na base de dados SciELO. Por conseguinte, foram selecionados 152 estudos sem duplicatas que abordam a temática acerca da Síndrome dos Ovários Policísticos, das quais 88 publicações foram escolhidas por título e incluídas nessa pesquisa. Posteriormente, feita a seleção de 53 artigos filtrados por resumo e desses, 6 elegíveis quanto aos critérios. (Tabela 3).



Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção - PRISMA (MOHER et al., 2009).



Em síntese, observa-se na Tabela 3 a exposição dos trabalhos utilizados nessa revisão que apresentam resultados relevantes. Foram separados de acordo com o título e posteriormente por resumo relacionado ao tema abordado.

Tabela 3. Sumário das principais características dos estudos.

Autor, data	Título	Objetivo	Principais resultados
Mehdinejadani et al., 2019	Efeitos do letrozol e do citrato de clomifeno na via de sinalização Wnt no endométrio da síndrome do ovário policístico e mulheres saudáveis.	O objetivo deste estudo é comparar os efeitos do letrozol e do CC como terapias de primeira linha para indução da ovulação, na via Wnt/B-catenina no endométrio	As mulheres que tomaram Citrato de Clomifeno tiveram uma espessura endometrial média notavelmente menor em comparação com



		proliferativo de mulheres saudáveis e com SOP.	de aquelas que tomaram Letrozol.
Mejia et al., 2019	Um ensaio controlado randomizado de combinação de letrozol e citrato de clomifeno ou letrozol sozinho para indução de ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico.	Avaliar se uma combinação de letrozol e citrato de clomifeno (CC) produz maiores taxas de ovulação que o letrozol apenas em mulheres inférteis com síndrome de ovário poliquístico (SOP).	Quando comparado com o uso de LE sozinho, o tratamento combinado demonstrou produzir uma maior taxa de ovulação.
Al-Thuwaynee; Swadi, 2023	Comparando a eficácia e a segurança dos protocolos de escada para citrato de clomifeno e letrozol na indução da ovulação para mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP): um ensaio clínico controlado randomizado.	Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do procedimento de escada usando letrozol em comparação com o do clomid em mulheres diagnosticadas com síndrome do ovário policístico.	O estudo revelou que não houve disparidades notáveis nas taxas de ovulação e gravidez entre mulheres que utilizaram Letrozol e Citrato de Clomifeno.
Guang et al., 2018.	Letrozol para pacientes com síndrome do ovário policístico: Um estudo retrospectivo.	Neste estudo retrospectivo, investigamos a eficácia e segurança do letrozol para mulheres infertilizadas com SOP.	Em termos de concepções, gestações, abortos e ovulações, o CC não apresentou resultados significativamente melhores em comparação ao LE.
Wang et al., 2021.	Letrozol Versus Citrato de Clomifeno e Ciclo Natural: Receptividade Endometrial Durante a Janela de Implantação em Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico.	Este estudo foi conduzido para comparar a receptividade endometrial durante as janelas de implantação entre letrozol (LE), citrato de clomifeno (CC) e ciclo natural, e para avaliar o valor preditivo para a gravidez dos indicadores observados	Embora o uso de CC tenha resultado em uma alta taxa de ovulação de 70-80%, a taxa de gravidez foi surpreendentemente mais baixa, de 25-60%. Em contraste, o LE exibiu uma resposta endometrial mais favorável e alcançou uma maior taxa de gravidez.
Bansal et al., 2021.	Letrozol versus citrato de clomifeno para indução de ovulação em mulheres anovulatórias com	Comparar a eficácia do letrozol e do citrato de clomifeno (CC) para indução da ovulação em mulheres inférteis com	O mecanismo de ação do Letrozol envolve a redução da produção de estrogênio e seus efeitos circulantes.



síndrome do ovário policístico: Um ensaio controlado randomizado. Revista internacional de ginecologia.

síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Isto, por sua vez, alivia o eixo hipotálamo-hipófise da influência inibitória dos níveis elevados de estrogênio, levando, em última análise, a um aumento na secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH).

Letrozol

Atualmente, alguns métodos estão disponíveis para induzir a ovulação em mulheres portadoras de SOP. A terapia convencional de primeira linha consiste em indutores de ovulação, como o CC e LE (Pereira *et al*, 2021). Segundo Bansal *et al.*, (2021), o LE age reduzindo a produção de estrogênio e sua atividade circulante, livrando o eixo hipotálamo-hipófise do feedback negativo exercido pelos altos níveis de estrogênio, aumentando assim a secreção do FSH. Acerca da espessura endometrial, o autor encontrou inconsistência nos estudos comparativos entre Letrozol *versus* Citrato de Clomifeno. No entanto, segundo o autor, tais estudos têm caráter heterogêneo em relação às características do paciente (índice de massa corpórea – IMC), intervenção (dosagem do medicamento, ciclos) sendo possível que variações nas técnicas de medição e as características do paciente possam ter afetado a medida da espessura endometrial.

De acordo com Mehdinejadani *et al.*, (2018), a espessura endometrial média foi significativamente menor nas mulheres que tomaram Citrato de Clomifeno do que naquelas que receberam Letrozol. O LE é responsável pelo aumento da espessura endometrial, com menor taxa de gestação múltipla e melhor taxa de concepção em comparação com Citrato de Clomifeno (CC).

A terapia com CC está relacionada ao afinamento da espessura endometrial e alteração do muco cervical. Segundo Wang *et al.*, (2021) a taxa de ovulação com uso de CC foi de 70-80% porém a taxa de gravidez foi



somente de 25-60% diferentemente do LE, que apresentou melhor resposta endometrial e taxa de gravidez.

O estudo de Al-Thwaynee *et al.*, (2023) demonstrou que não houve diferença significativa nas taxas de ovulação e gravidez comparada em mulheres em uso de Letrozol e Citrato de Clomifeno, embora o LE tenha demonstrado tempo de ovulação mais curto em relação ao CC. Conforme Guang *et al.*, (2018), o LE não exerceu melhores desfechos no número de concepções, gravidezes, abortos e ovulações comparadas ao CC. Ademais, indicou que os dois medicamentos têm eficácia e segurança semelhante no tratamento da infertilidade na SOP.

Citrato de Clomifeno

A terapia com CC é considerado o tratamento de escolha para indução da ovulação em mulheres com SOP. Promove um aumento da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), bem como dos níveis de gonadotrofinas, LH e FSH liberados pela hipófise. No entanto, há evidências de que, embora 70-80% das mulheres tratadas com CC venham a ovular, apenas 30 - 50% dos casos culminam em gestação, com uma taxa de fertilidade de 15%. (Rodrigues *et al.*, 2022)

Essa droga possui uma estrutura semelhante a do estrogênio e, por isso, se liga aos receptores estrogênicos. Dessa forma, o CC torna o eixo hipotálamo-hipófise insensível à retroalimentação negativa do estrogênio, gerando aumento na produção de GnRH e, conseqüentemente, nos níveis circulantes de LH e FSH, induzindo, assim, a ovulação. (Salles *et al.*, 2021)

O CC é um agente farmacológico comumente prescrito, usado para induzir a ovulação em mulheres com SOP. Ele funciona como um modulador seletivo do receptor de estrogênio, ligando-se competitivamente aos receptores nucleares de estrogênio. À medida que o feedback negativo do estrogênio é reduzido, a secreção dos hormônios gonadotróficos aumenta,



induzindo o crescimento folicular ovariano. Com isso, o tratamento combinado entre LE e CC pode ter um efeito aditivo na indução da ovulação. LE funciona localmente ao nível do ovário para bloquear a síntese de estrogênio e o CC exerce seu efeito centralmente, antagonizando o feedback negativo do estrogênio no hipotálamo e regulação negativa dos receptores de estrogênio. Esses diferentes mecanismos de ação podem fornecer efeitos complementares para fornecer taxas de ovulação melhoradas em comparação com o uso de letrozol sozinho. É importante notar que os perfis de efeitos colaterais desses dois tratamentos no presente estudo foram muito semelhantes. (Mejia *et al.*, 2019)

A indução da ovulação é considerada uma importante terapia para mulheres com SOP com infertilidade. Estudos anteriores relataram que a taxa de ovulação do CC em mulheres com SOP foi 70%–80%. No entanto, a taxa de gravidez foi relativamente baixa (25%–60%). Além dos efeitos colaterais no muco cervical, o principal motivo é que o CC prejudicou o desenvolvimento do endométrio, o que resultou em afinamento endometrial e menor receptividade em mulheres com SOP. Além disso, aproximadamente 15% a 40% das mulheres com SOP são resistentes ao CC para indução da ovulação. (Wang *et al.*, 2021)

Também foi postulado que o espessamento endometrial pode realmente ser mais fino com LE em comparação com CC devido ao desenvolvimento multifolicular com este último levando a níveis mais elevados de estradiol e, portanto, a um endométrio mais espesso. (Banaal *et al.*, 2021)

De acordo com Mehdinejadani *et al.*, (2019), o CC regula negativamente a sinalização Wnt, levando a um endométrio fino, que provavelmente é responsável pelos maus resultados da gravidez nas mulheres induzidas pelo citrato de clomifeno devido ao distúrbio na sinalização do estrogênio.



5. Conclusão

Em síntese, o Letrozol mostrou-se mais eficaz em aumentar a espessura endometrial, maiores taxas de gestações com menos gestações múltiplas e menor tempo de ovulação quando comparada à terapia com Citrato de Clomifeno, que demonstrou números satisfatórios de ovulação, todavia baixas taxas de gestações. Somado a isso, o Letrozol não exerce efeitos antiestrogênicos como o Citrato de Clomifeno, que altera a espessura endometrial e o muco cervical, reduzindo ainda mais as chances de gravidez. Os efeitos da dupla terapêutica com LE e CC pode ser benéfica e ter efeito adicional na indução da ovulação em mulheres com infertilidade portadoras de SOP. Dessa maneira, o tratamento deve ser individualizado de acordo com as particularidades e queixas da mulher, aliados a mudanças no estilo de vida.

Referências

Al-THUWAYNEE, S; SWADI, A. A. J. Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial. **Journal of Medicine and Life**, v. 16, p. 725-730, 2023.

ALVES, M. L. S.; *et al.* Síndrome dos ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e25111932469, 2022.

ANDRADE, T. F. R. de; *et al.* Abordagem terapêutica da Síndrome dos Ovários Policísticos: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 6, p. e10093, 2022.

ARYA, S; *et al.* Metabolic syndrome in obesity: treatment success and adverse pregnancy outcomes with ovulation induction in polycystic ovary syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, p. 280.e1-280.e11, 2021.



BANSAL, S; *et al.* Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 152, p. 345-350, 2021.

BHERING, N. B. V.; *et al.* Comparação da eficácia dos medicamentos para indução de ovulação em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico resistentes ao citrato de clomifeno. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, p. 10826-10842, 2020.

BRAGATO, B. F.; VITORINO, J. P. Relação entre Síndrome dos Ovários Policísticos e Infertilidade. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 20, p. e11279, 2022.

CATRINQUE, J. A.; RONCONI, F. de S. Abordagem multiprofissional a portadoras da Síndrome do Ovário Policístico (SOP). Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, Rondônia, 2019.

CAVALCANTE, I. dos S.; *et al.* Síndrome dos ovários policísticos: aspectos clínicos e impactos na saúde da mulher. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e23810212398, 2021.

CREMONEZ, L. de S. C.; SIQUEIRA, E. C. de. Uma abordagem geral da Síndrome dos ovários policísticos: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, p. e10908, 2022.

EMILHANO, A. S.; *et al.* Síndrome dos ovários policísticos (SOP): uma revisão narrativa. **Editora Pasteur**, v. 2, p. 71, 2021.

GUANG, HJ.; LI, F.; SHI, J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: retrospective study. **Medicine**, v. 97(44), p. 13038, 2018.

LANA, M. P.; *et al.* Metabolic compromise in women with PCOS: earlier than expected. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 9, p. 1225–1228, 2020.

MANIQUE, M. E. S.; FERREIRA, A. M. A. P. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Challenges in Diagnosis and Management. **Revista Brasileira**



de Ginecologia e Obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, v. 44, p. 425-433, 2022.

MEHDINEJADIANI, S.; *et al.* Effects of letrozole and clomiphene citrate on Wnt signaling pathway in endometrium of polycystic ovarian syndrome and healthy women. **Biology of Reproduction**, v. 100, p. 641-648, 2019.

MEJIA, R. B.; *et al.* A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 111, p. 571-578.e1, 2019.

MELO, J. M. A. de; *et al.* Fatores causadores e estratégias terapêuticas para infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, p. 8210-8220, 2022.

PENA, V. de S.; *et al.* Uma análise sobre as características da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 4, p. e9996, 2022.

PEREIRA, A. E. de S. B.; *et al.* Tratamento para mulheres inférteis com Síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, p. e6984, 2021.

RODRIGUES, A. E. da S.; *et al.* Uma analogia no uso da metformina, citrato de clomifeno e letrozol no tratamento da síndrome do ovário policístico. **Research, Society and Development**, v. 11, p. e275111335520, 2022.

SALLES, L. C.; RIBEIRO, M. L. M. M.; COLODETTI, L. Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome dos ovários policísticos: revisão de literatura. **Femina**, v. 49, p. 636-640, 2021.

SILVA, A. C. C. da.; *et al.* Relação entre síndrome metabólica e síndrome do ovário policístico. **NewsLab**. 2019.

SILVA, A. C. J. de S. R. E.; *et al.* Aspectos fisiológicos do LH na foliculogênese. **Femina**, v. 34, p. 469-476, 2006.



SILVA, B. P. da.; *et al.* Inibidor da aromatase para indução da ovulação em mulheres inférteis. **Acta de Ciências e Saúde**, v. 8, n. 1, p. 31-42, 2019.

SILVA, H. S. F.; *et al.* Síndrome dos Ovários Policísticos: uma breve revisão literária. **Revista Científica Integrada**, v. 5, 2021.

SILVA, I. S. T. S.; *et al.* A associação da mudança no estilo de vida com a terapia farmacológica no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 57, p. e3939, 2020.

TEIXEIRA, R. P. C. Utilização do sequenciamento em larga escala como ferramenta para identificação de causas monogênicas da síndrome de ovários policísticos. 2021. Tese (Doutorado em Endocrinologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

WANG, L.; *et al.* Letrozole Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycle: Endometrial Receptivity During Implantation Window in Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Frontiers Endocrinology**, vol. 11, 2021.

XAVIER, E. C. de S.; FREITAS, F. M. N. de O. Manejo dietético e suplementar na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e237101522975, 2021.