

Comparação da eficácia dos medicamentos para indução de ovulação em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico resistentes ao citrato de clomifeno**Comparison of the efficacy of ovulation induction drugs in women with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-340

Recebimento dos originais: 28/07/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Natália Bianca Vales Bhering

Discente de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim - MG, Brasil

E-mail: natalia.bhering@yahoo.com.br

Maria Luiza Andrade Aquino

Médica generalista pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim - MG, Brasil

E-mail: mlandradeaquino@gmail.com

Aline Kozuch

Discente de Medicina pela Universidade Estácio de Sá (UNESA)

Endereço: Rua do Bispo, 83, Rio Comprido, Rio de Janeiro - RJ, Brasil

E-mail: alinekozuch@gmail.com

Cecília Andrade Silva

Discente de Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, Brasil

E-mail: ceciliaas@ufmg.br

Iara Teixeira da Silva

Discente de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF-GV)

Endereço: Rua Manoel Byrro, 241, Vila Bretas, Governador Valadares - MG, Brasil

E-mail: iara.teixeira2305@gmail.com

Isabela Maria Arantes

Discente de medicina pela Instituição Universidade de Cuiabá (UNIC) - Endereço: Av. Manoel José de Arruda, 3100, Jardim Europa, Cuiabá - MT, Brasil

E-mail: isaamaaria@gmail.com

Letícia Natsumi Koga

Discente de Medicina pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, Centro, Alfenas - MG, Brasil

E-mail: leticiankoga@hotmail.com

Maria Carmem Bicalho Moreira

Discente de Medicina pela Universidade de Itaúna (UIT)
Endereço: Rodovia MG 413 Km 45, s/n, Itaúna - MG, Brasil
E-mail: mariacarmembm@hotmail.com

Maria Clara Mota de Oliveira

Discente de Medicina Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUCMG)
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola – Betim - MG, Brasil
E-mail: m.claraoliveira81@gmail.com

Victoria Luiza Pires

Discente de Medicina pela Universidade de Caxias do Sul (UCS)
Endereço: Rua Francisco Getúlio Vargas, Petrópolis, Caxias do Sul - RS, Brasil
E-mail: vlpres1@ucs.br

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), atual Síndrome da Anovulação Crônica Hiperandrogênica, é a causa mais comum de infertilidade anovulatória. O citrato de clomifeno (CC) é considerado a primeira linha de tratamento medicamentoso, entretanto, até 20% das mulheres podem ser resistentes a essa terapia. **Objetivo:** Comparar a eficácia dos medicamentos indutores da ovulação em mulheres portadoras de SOP resistentes ao CC. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa de artigos do ano 2015 a 2020 realizada nas bases de dados: MEDLINE, LILACS, SCiELO e BVS. **Resultados:** Os artigos, contemplavam publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades. A maioria dos artigos abrangeram os anos de 2019 (três) e 2017 (três) sendo todos publicados nos últimos 5 anos. **Discussão:** A fisiopatologia da infertilidade anovulatória na SOP é composta por alterações hormonais como FSH diminuído, aumento de LH, resistência insulínica e hiperinsulinemia. Essa desregulação hormonal é responsável pela infertilidade, pois, promove o desenvolvimento anormal do folículo. Letrozol, Metformina, Inositol, Gonadotrofinas e suas combinações compõem as principais opções medicamentosas para pacientes com resistência ao CC. **Conclusão:** O uso do Letrozol isolado ou combinado com Gonadotrofinas ou Metformina apresentou os melhores resultados nas taxas de gravidez e ovulação, além do melhor custo benefício.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos, infertilidade, terapia medicamentosa.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS), currently Hyperandrogenic Chronic Anovulation is the most common cause of anovulatory infertility. The clomiphene Citrate (CC) is considered the first line drug treatment; however, up to 20% women may be resistant to this therapy. **Objective:** To compare the efficacy of ovulation induction medications in women with PCOS resistant to CC. **Methods:** This is a narrative review of articles from years 2015 a 2020 searched in databases: MEDLINE, LILACS, SCiELO e BVS. **Results:** The articles, included publications by authors and journals of different nationalities. Most articles covered the years 2019 (three) and 2017 (three), all of them were published in the last 5 years. **Discussion:** The pathophysiology of anovulatory infertility in PCOS is composed of hormonal changes such as decreased FSH, increased LH, insulin resistance and hyperinsulinemia. This hormonal dysregulation is responsible for infertility, as it promotes the abnormal development of the follicle. Letrozole, Metformin, Inositol, Gonadotropins, and their combinations compose the main drug options for patients with CC resistance. **Conclusion:** The use of Letrozole alone or in combination with Gonadotropins or Metformin showed the best results in pregnancy and ovulation rates and besides that better cost benefit.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Infertility, Drug Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), atual Síndrome da Anovulação Crônica Hiperandrogênica, é a principal endocrinopatia em mulheres na idade reprodutiva, com prevalência de 6 a 16%, variando de acordo com a população e o critério adotado (SKIBA MA, 2018). De acordo com o Consenso de Rotterdam, principal método de investigação utilizado, é necessário que a paciente apresente pelo menos dois dos seguintes critérios: oligo/amenorréia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ovariana policística. A SOP possui apresentação clínica ampla e, além das manifestações típicas, está geralmente associada à resistência insulínica (MORGANTE G, et al., 2017).

A infertilidade anovulatória é uma condição comumente associada à SOP, e acomete cerca de 75% das mulheres com a síndrome. A fisiopatologia da infertilidade anovulatória na SOP é complexa e envolve diversos eixos endócrinos (COSTELLO MF, et al., 2019). É sabido que estas mulheres apresentam redução dos níveis da proteína transportadora de hormônios sexuais (SBGH), com aumento das frações livres de estrogênio e androgênio, provocando a manifestação clínica característica da SOP, o hiperandrogenismo. Consequência disso é a diminuição dos níveis séricos de hormônio folículo estimulante (FSH), níveis mais altos de hormônios luteinizante (LH), outro importante estímulo à síntese androgênica, e de hormônio anti-mulleriano (AMH). Destaca-se que a resistência insulínica e a hiperinsulinemia repercutem no hiperandrogenismo por atuarem de forma sinérgica ao LH nas células da teca. O resultado dessa interação é a alteração do desenvolvimento folicular normal, com prejuízo ao desenvolvimento do folículo dominante, ainda que com um número normal de folículos primordiais (TANBO T, et al., 2018).

Nesses casos, a escolha terapêutica deve ser individualizada, passando por uma otimização de diversos aspectos da saúde da mulher, devendo estar aliado a alterações no estilo de vida, como alimentação, prática de atividades físicas, perda de peso e interrupção do tabagismo (TEEDE HJ, 2018). Quando a indução medicamentosa da ovulação se faz necessária, o citrato de clomifeno (CC), uma droga antiestrogênica, é considerada a primeira linha de tratamento. A terapia é iniciada entre o 2º e 5º dia do ciclo, na dose de 50 mg/dia, por 5 dias. No entanto, as pacientes podem apresentar resistência ao CC, que é definida quando, após 3 ciclos de indução medicamentosa, na dose máxima de 150 mg/dia, não há resposta folicular adequada. Estima-se que, aproximadamente 80% das mulheres, respondam a dose de 150 mg/dia (CARVALHO BR, 2018).

Devido à relevância do tema, esta revisão narrativa tem como objetivo comparar a eficácia dos diferentes agentes indutores de ovulação no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP

resistentes ao CC, considerando como desfecho primário a taxa de gestação e como desfechos secundários as taxas de nascidos vivos, de ovulação, número de abortos e gravidez múltiplas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, norteada pela seguinte questão “ Qual a eficácia do tratamento medicamentoso para indução de ovulação, em mulheres com SOP resistentes ao citrato de clomifeno? ”. Realizou-se uma pesquisa abrangente nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SCiELO e BVS, durante os meses de julho e agosto de 2020, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus sinônimos, em português e inglês: polycystic ovary syndrome, infertility e drug therapy. Utilizou-se os operadores booleanos “AND” e “OR” para criar combinações entre os descritores.

Os critérios de inclusão para a análise dos artigos foram: idioma (inglês, espanhol e português) e tempo/ano de publicação (2015 a julho de 2020). Foram excluídos artigos repetidos, que abordassem somente tratamentos não medicamentosos, experimentos com animais, relatos de caso e opiniões de especialistas. Foram selecionados ensaios clínicos, meta-análises, ensaios controlados randomizados e revisões, totalizando, 138 artigos. Destes, 41 foram selecionados para leitura exploratória e, posteriormente, 20 estudos para responderem à pergunta norteadora. Também foram incluídas diretrizes clínicas relevantes. Como desfecho primário, selecionou-se a taxa de gestação, mas também se discutiu sobre desfechos secundários, tais como taxa de nascidos vivos, taxa de ovulação, número de abortos, taxa de gravidez múltipla e outros.

3 RESULTADOS

Os artigos analisados foram publicados em periódicos nacionais e internacionais. Foram selecionados 20 artigos para análise do tema e discussão, seguindo os critérios estabelecidos para a pesquisa. Destes, sete são artigos de revisão de literatura, sete são ensaios clínicos randomizados, três estudos prospectivos (um não randomizado), três são meta-análises e um estudo retrospectivo. O mais recente estudo foi publicado no ano de 2020 e o mais antigo no ano de 2015. Os sete trabalhos de maior relevância dentre os 20 selecionados estão expostos na Tabela 1 separados conforme título, autores, ano de publicação e método empregado no estudo.

TABELA 1: Estudos sobre as opções de tratamento medicamentoso em mulheres com SOP resistentes ao CC.

Título	Autores	Ano de publicação	Metodologia
A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome	COSTELLO M, et al.	2019	Revisão de Literatura
Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial	REZK M, SHAHEEN AE, SAIF EL-NASR I.	2017	Ensaio Clínico Randomizado
Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome	NEMATI M, et al	2017	Ensaio Clínico Randomizado
Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome patients	BJELICA A, et al.	2016	Estudo Retrospectivo
Cost effectiveness of letrozole and purified urinary FSH in treating women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial	HASSAN A, SHEHATA N, WAHBA A.	2017	Ensaio Clínico Randomizado
First line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: na individual participant data meta-analysis	WANG R, et al.	2019	Meta-análise
The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole	POURGHASEM S, et al.	2019	Ensaio Clínico Randomizado
Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study	XI W, et al.	2015	Estudo Prospectivo não randomizado

Fonte: Autoria própria, 2020

4 DISCUSSÃO

O CC é considerado a primeira opção de tratamento para a indução da ovulação em mulheres portadoras de SOP. Ele promove um aumento da secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), e do nível de gonadotrofinas, LH e FSH, liberados pela hipófise. Níveis adequados de FSH são essenciais para a maturação final dos folículos ovarianos. As evidências, no entanto, indicam que apesar de ocorrer ovulação em 70-80% das mulheres submetidas à terapia com CC, em apenas 30-50% dos casos isso culmina em gestação, com uma taxa de fecundidade é de 15% (NEMATIM, et al., 2017). Tal resultado pode ser atribuído, ao menos em parte, aos efeitos antiestrogênicos do CC, que resultam na diminuição da espessura endometrial e alteração do muco cervical (BJELICA A, et al., 2016). Fármacos alternativos ao CC incluem inibidores da aromatase e gonadotrofinas, além de medicamentos adjuvantes, como os sensibilizadores de insulina e inositol (ELKHATEEB R, et al., 2017; CARVALHO BR, 2018).

4.1 LETROZOL

O letrozol é um fármaco da classe dos inibidores da aromatase que causa aumento da liberação de FSH pela adeno-hipófise (PRITTS EA, 2010). Diferentemente do CC, o letrozol não apresenta efeitos antiestrogênicos, o que pode ser vantajoso quando se analisa as taxas de gravidez como desfecho (XI W, et al., 2015). A terapia com letrozol é realizada na dose de 2,5 a 7,5 mg/dia, dos dias três a sete do ciclo menstrual (PRITTS EA, 2010).

Biljan MM et al. (2005), na Reunião Anual da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, levantaram a possibilidade de efeitos teratogênicos do medicamento contraindicando seu uso em mulheres em idade reprodutiva. No entanto, este trabalho não chegou a ser publicado na íntegra em periódicos revisados por pares, devido à baixa qualidade metodológica do estudo. Uma meta-análise de 2017, porém, não confirma esta associação (WANG R, et al., 2017). Além disso, segundo Pritts EA (2010), o letrozol possui uma meia-vida curta, de aproximadamente 44 horas, e seu clearance acontece antes da nidação, diminuindo os riscos de efeitos teratogênicos. Desta forma, o fármaco pode ser utilizado para induzir a ovulação, desde que a paciente esteja ciente e concorde com o uso *off-label*, ou seja, quando o objetivo terapêutico não é uma indicação formal do fabricante (TANBO T, et al., 2018).

Uma meta análise incluindo seis ensaios clínicos randomizados demonstrou que, comparado ao CC, o letrozol é capaz de aumentar as taxas de gravidez (IC 95% 1.23 - 1.70), de ovulação (IC 95% 1,07 - 1.20) e de nascidos vivos (IC 95% 1.17 - 1.75). A diferença nas taxas de gravidez múltipla ou abortos não foi significativa (WANG R, et al., 2019). Uma revisão narrativa de 2019 aponta o

letrozol como uma opção eficaz e segura para induzir a ovulação em mulheres com SOP, considerando-o, inclusive, como primeira linha de tratamento (COSTELLO M, et al., 2019). O letrozol demonstra taxas satisfatórias de ovulação e gestação e, por isso, pode ser considerada a primeira alternativa medicamentosa, com resposta satisfatória e segura em casos de resistência ao CC.

4.2 GONADOTROFINAS

As gonadotrofinas são hormônios glicoproteicos que podem ser encontradas nas formas de FSH urinário (uFSH), preparações urinárias altamente purificadas de FSH (HPuFSH), Gonadotrofinas da Menopausa Humana (HMG) ou na forma de variantes recombinantes (FSH recombinante – rFSH) (PEERAER K, 2015; DEEKS DE, 2018). Todas elas são muito utilizadas no tratamento da infertilidade porque permitem a maturação e o desenvolvimento folicular (DEEKS DE, 2018).

Em uma revisão bibliográfica realizada por Weiss SN et al (2019), comparou-se o uFSH e a HMG/HP-HMG, porém, a evidência gerada não foi suficiente para apontar superioridade das preparações do segundo em relação ao primeiro. Neste estudo, foram avaliadas as taxas de nascidos vivos (RR 1,28, IC 95% 0,65 a 2,52; três tentativas, N = 138; $I^2 = 0\%$; evidência de qualidade muito baixa), gravidez múltipla (RR 2,13, IC 95% 0,51 a 8,91; quatro ensaios, N = 161; $I^2 = 0\%$; evidência de qualidade muito baixa), gravidez clínica (RR 1,31, IC 95% 0,66 a 2,59; três ensaios, N = 102; $I^2 = 0$; evidência de qualidade muito baixa) e aborto espontâneo (RR 0,33, 95 % IC 0,06 a 1,97; dois estudos N = 98; $I^2 = 0\%$; evidência de qualidade muito baixa). A análise aponta que não houve segurança para afirmar se, quando comparados, um deles possui maiores benefícios nos desfechos analisados.

Um ensaio clínico randomizado realizado por Hassan AG et al (2016) avaliou 140 mulheres com SOP resistentes ao CC, divididas igualmente em dois grupos, quanto ao tratamento com letrozol isolado (grupo 1) ou uFSH (grupo 2). Não houve diferenças significativas em nenhum dos parâmetros analisados. Os resultados encontrados, respectivamente nos grupos 1 e 2, foram de 33 e 40 ovulações (47% vs 57%; $p=0,236$), 21 e 24 gestações (30% vs 34%; $p=0,587$), um e três abortos espontâneos ($p>0,999$). No segundo grupo ocorreu duas gestações gemelares ($p=0,49$). Constatou-se, então, que ambos os medicamentos, letrozol e uFSH, possuem resultados similares e são eficazes no tratamento da infertilidade anovulatória na SOP. Contudo, o letrozol, por ser mais econômico financeiramente, pode ser considerado uma alternativa superior ao uFSH.

Outro estudo clínico randomizado comparou o efeito do CC + metformina com o HPuFSH na indução da ovulação em mulheres com SOP resistentes ao CC. Obteve-se valores significativamente maiores no grupo que utilizou o HPuFSH, quando comparadas taxa de ovulação (83,8% vs. 62%, $p < 0,01$) e taxa de gravidez (11,2% em 23/205 ciclos vs. 21,5% em 40/186 ciclos, $p < 0,02$). O estudo concluiu que, apesar do HPuFSH ser indicado como segunda linha de tratamento nas mulheres resistentes ao CC, ainda é uma alternativa cara e está relacionada a um risco significativamente aumentado de gravidez múltipla e OHSS (HASHIN AH, et al., 2011).

Uma terceira pesquisa, realizada por Abdelazim AI e Makhoulouf HH (2013), comparou a terapia combinada de CC + HMG com HMG isolado. Os resultados mostram que o grupo que recebeu CC + HMG utilizou doses significativamente menores de gonadotrofinas ($295,2 \pm 75,5$ vs. $625,3 \pm 65,0$), além de maior taxa de gravidez [12 (26,7%) vs. 3 (6,7%), respectivamente, $p < 0,05$]. O estudo concluiu que a combinação CC + HMG e a HMG isolada apresentam eficácias similares, considerando como desfecho primário a taxa de gravidez. Porém, a utilização da associação CC + HMG pode ser importante para a redução do custo do tratamento, uma vez que diminui a dose de gonadotrofinas utilizada.

Os estudos analisados demonstram que não houve resultados significativos de superioridade, quando comparados HMG e uFSH. O uFSH, porém, obteve eficácia semelhante ao letrozol e superior à combinação CC + metformina. No entanto, o tratamento com as gonadotrofinas apresenta um pior custo-benefício devido ao alto valor, a necessidade de monitoramento constante e risco aumentado de OHSS. Hashin AH et al (2011) acrescenta que a combinação CC + metformina resultou em taxas de ovulação e gravidez modestas, sem efeitos colaterais, por isso pode ser oferecida como primeira opção em mulheres com SOP resistentes ao CC, antes de se recorrer a alternativas mais caras, como o uFSH.

4.3 LETROZOL ASSOCIADO À GONADOTROFINAS DA MENOPAUSA HUMANA

O letrozol tem sido associado a outros medicamentos a fim de aprimorar sua capacidade de indução da ovulação. Uma das associações estudadas é com as HMGs que conseguem promover a maturação folicular, de modo a estimular a ovulação e acelerar o desenvolvimento do corpo lúteo (SHI MS, et al., 2020).

Um estudo realizado por Xi W et al. no período entre 2012 a 2014, na China, recrutou 255 mulheres com SOP resistente ao CC para serem submetidas à indução ovariana. Todas as pacientes apresentaram oligo/amenorréia ou ciclos anovulatórios por pelo menos 2 anos. Dessas, 94 pacientes receberam letrozol + HMG, 90 pacientes receberam CC + HMG, e 71 pacientes receberam HMG

isoladamente, constituindo três grupos de estudo. A taxa de desenvolvimento monofolicular foi de 80,2% no grupo letrozol + HMG, 65,3% no grupo CC + HMG e 54,7% no grupo com apenas HMG ($P < 0,05$ para letrozol + HMG *versus* os outros dois grupos). O número de folículos em desenvolvimento (folículos ≥ 14 mm), a taxa de cancelamento do ciclo devido à hiper-resposta ovariana e a taxa de ovulação e gravidez não mostraram diferença significativa entre os grupos. A pesquisa demonstrou que a combinação de letrozol + HMG proporcionou uma taxa de desenvolvimento monofolicular significativamente maior e também foi mais eficaz e segura que o CC + HMG ou HMG sozinho para indução da ovulação.

Em um outro estudo retrospectivo realizado em 2016 na China, foram recrutadas 200 mulheres com SOP inférteis e refratárias ao CC. Todas as pacientes receberam letrozol no dia 3 do ciclo por 5 dias em combinação com HMG, começando com 75 UI no dia 7 do ciclo e mantidos por até 3 dias. A dose máxima foi de 150 UI. Os pontos primários avaliados foram a taxa de gravidez, os secundários foram o desenvolvimento de monofolículos, a taxa de ovulação, Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (OHSS), gravidez múltipla e perda prematura da gravidez, e o principal, a incidência de eventos adversos. Dentro de 395 ciclos, a taxa de gravidez em andamento foi de 28,24%, a taxa de ovulação por ciclo foi de 97,7%, a porcentagem de desenvolvimento de monofolículos foi de 70,9%. Não houve OHSS grave, gravidez múltipla, efeitos colaterais locais ou sistêmicos (RUAN, X, et al., 2017).

Este estudo realizado por Ruan X et al., (2017), corrobora com o outro autor, ao demonstrar que o letrozol combinado com doses baixas de HMG é uma escolha eficaz e segura para reduzir a OHSS e aumentar a taxa de gravidez nas pacientes com SOP resistentes ao CC. Essa combinação reduz a duração da estimulação e a dose total de HMG necessária e obtém uma incidência maior de crescimento monofolicular.

4.4 METFORMINA

A metformina, é uma droga insulino-sensibilizante da classe das biguanidas. Estudos sugerem que ela seja capaz de proporcionar uma melhora no perfil endócrino e reprodutivo, ao aprimorar os parâmetros metabólicos associados à SOP como: diminuição dos níveis de androgênios, melhora no perfil lipídico e maior regularidade menstrual, podendo favorecer até a ocorrência de ovulação (YELA DA, 2018). Além disso, a metformina é uma terapia de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, garantindo uma melhor adesão pelas pacientes (NEMATIM, et al., 2017). Embora seus benefícios terapêuticos na infertilidade ainda sejam controversos, pesquisas demonstram que o uso

da metformina promove um crescimento adequado do folículo, em contraste ao uso do CC, que não possui efeito sobre ele (WILLIAMS T, et al., 2016; BEGUM H, et al., 2016).

Maciel GA (2018) e Costello M et al. (2019) sugerem que a metformina pode melhorar as taxas de ovulação, gravidez clínica e nascidos vivos, quando comparadas ao placebo. Nestes estudos, no entanto, não se evidenciaram de forma objetiva uma diferença nas taxas de aborto espontâneo. Contudo, uma pesquisa de Balen AH et al. (2016), evidenciou que o fármaco isolado tem benefícios limitados em relação às taxas de nascidos vivos. Além disso, uma revisão de 2019, cita um risco aumentado de efeitos adversos com o uso do medicamento (COSTELLO M, et al., 2019). Todavia, é necessário destacar que em alguns estudos, as melhorias reprodutivas após o uso da metformina foram mais pronunciadas nas pacientes com IMC > 28, e que os desfechos não podem ser atribuídos exclusivamente ao fármaco, pois, ao longo destes, houve perda ponderal pelas participantes. (MORAIS E A, et al., 2017). Evidencia-se, portanto, a partir dos estudos analisados, que não há consenso quanto a maior eficácia do uso da metformina isolada em relação aos desfechos reprodutivos.

4.5 METFORMINA ASSOCIADA AO CITRATO DE CLOMIFENO

Terapias combinadas com CC visam melhorar os desfechos do tratamento. Um ensaio clínico randomizado realizado com 209 mulheres com SOP e resistentes ao CC, dividiu as integrantes da pesquisa em dois grupos. No primeiro grupo, 102 mulheres foram submetidas ao tratamento com CC 100 mg/dia + metformina 500 mg 3 vezes ao dia. No segundo grupo, 100 mulheres foram submetidas à terapia com letrozol 2,5 mg, 2 vezes ao dia. A administração de CC e letrozol ocorreu em esquema de 5 dias, a partir do 3º dia do ciclo menstrual. Os resultados apontaram para melhores taxas de ovulação ($p < 0,001$), mais folículos dominantes ($p < 0,05$), melhor espessura endometrial ($p < 0,001$), maior taxa de gravidez clínica ($p < 0,001$), maior taxa de gestações múltiplas ($p < 0,05$), menos efeitos adversos ($p < 0,05$), e maior aceitabilidade do tratamento ($p < 0,001$) entre as pacientes do segundo grupo, que utilizaram apenas letrozol. O estudo em questão, contudo, foi incapaz de avaliar os resultados obstétricos de tais terapias (REZK M, et al., 2018).

Um ensaio clínico realizado com 108 mulheres com SOP e resistência ao CC dividiu as participantes em dois grupos com 54 participantes cada. O primeiro foi submetido à terapia combinada de CC + N-acetilcisteína (NAC) 1800 mg/dia. O outro grupo foi submetido à combinação de CC + metformina 500 mg, 3 vezes ao dia. Os resultados demonstram aumento significativo das taxas de ovulação em ambos os grupos, com resposta levemente superior no grupo tratado com CC + NAC (NEMATİ M, et al., 2017). Conclui-se, então, que o NAC apresenta efeitos superiores à

metformina, podendo ser utilizado para melhorar o perfil metabólico na SOP e aumentar as chances de sucesso na indução ovulatória.

De forma semelhante, um outro ensaio clínico realizado com 60 mulheres com SOP, mas sem resistência conhecida ao CC, avaliou as terapias combinadas de CC com metformina ou acarbose. A acarbose, um inibidor de glucosidase, é também usada no tratamento de diabetes mellitus tipo 2, e reduz a absorção de monossacarídeos. As pacientes foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo recebeu acarbose 100 mg/dia + CC 100 mg/dia e o segundo, metformina 500 mg/dia + CC 100 mg/dia. O grupo submetido à terapia com acarbose + CC demonstrou taxas de ovulação significativamente maiores ($p=0,012$), além de maior redução do IMC e melhora do perfil lipídico (REZAI M, et al., 2016). Tendo em vista os desfechos analisados nas pesquisas em questão, não foram observadas evidências de benefício significativo da terapia combinada de metformina e CC, em comparação com outros fármacos disponíveis e outras combinações de tratamentos.

4.6 METFORMINA ASSOCIADA AO LETROZOL

O tratamento apenas com metformina por pelo menos 3 meses seguido pela adição de outro medicamento indutor de ovulação, como o letrozol, pode aumentar a taxa de nascidos vivos entre mulheres com SOP (CARVALHO BR, 2018). A metformina combinada com o letrozol é considerada uma alternativa no tratamento de mulheres com SOP resistentes ao CC (ELGAFOR A, 2013).

Um estudo retrospectivo comparou a eficiência das terapias combinadas CC e letrozol com metformina em 60 mulheres obesas com SOP resistentes ao CC. Destas, 31 receberam CC 100 mg/dia e 29 receberam letrozol 5 mg/dia. Ambos indutores foram administrados por 5 dias, a partir do 3º dia do ciclo menstrual. A estimulação foi realizada para os procedimentos de Inseminação Intra Uterina (IIU). As pacientes selecionadas foram submetidas a tratamento prévio com metformina 1.500 mg/dia, por pelo menos 3 meses após estabelecer resistência à terapia com CC. Os resultados demonstram diferença significativa na espessura do endométrio no grupo que recebeu letrozol + metformina ($8,9 \pm 1,7\text{mm}$ vs. $6,3 \pm 1,3\text{mm}$; $p=0,001$). Não houve diferença significativa entre o número de folículos maiores que 18 mm ($p=0,241$) e na taxa de gravidez no primeiro ciclo de IIU (17,2% vs. 6,4%; $p=0,257$). Após o terceiro ciclo de IIU, a taxa de gravidez foi significativamente maior no grupo letrozol do que no grupo CC (20,6% vs. 9,6%; $p=0,024$) (BJELICA A, et al., 2016).

Em um estudo randomizado, 268 pacientes com SOP anovulatória foram igualmente divididas em quatro grupos e tratados com: CC isolado, CC + metformina, letrozol isolado ou letrozol + metformina por três ciclos contínuos ou até a concepção. Os resultados mostraram aumento na taxa de ovulação com os grupos tratados com letrozol ou letrozol + metformina em relação ao CC ou CC

+ metformina ($p < 0,001$). Quando comparados, os grupos que utilizaram letrozol, de forma isolada ou combinada, as taxas de ovulação e de gravidez foram maiores com letrozol + metformina, mas sem diferenças significativas ($p > 0,05$) (LIU C, et al., 2017). Uma meta-análise de 2017, demonstrou que a terapia com CC + metformina foi significativamente menos eficaz que a terapia com letrozol + metformina em relação a taxa de nascidos vivos ($p = 0,04$). Contudo, os resultados devem ser reforçados por ensaios metodologicamente rigorosos (YU Y, et al., 2017). A combinação letrozol + metformina se mostrou benéfica em alguns estudos analisados, com aumento das taxas de ovulação, gravidez e nascidos vivos. No entanto, os dados ainda são inconsistentes e carecem de melhor evidência.

4.7 INOSITOL

Os inositóis são álcoois de açúcar e, dentre seus principais estereoisômeros, cita-se o mio-inositol (MYO) e o D-quiró-inositol (DCI) (WOJCIECHOWSKA, A. et al., 2019). Estes fármacos são agentes sensibilizadores de insulina, e evidências recentes sugerem sua associação com melhorias nos resultados endócrinos e reprodutivos em mulheres com SOP, incluindo a ovulação, a um baixo custo e com menos efeitos adversos do que outros medicamentos usados frequentemente (PUNDIR, J. et al., 2018). Alterações na taxa MYO-DCI no ovário podem prejudicar a sinalização de FSH e piorar a qualidade dos oócitos (WOJCIECHOWSKA A, et al., 2019).

Um ensaio clínico simples-cego randomizado realizado com 150 mulheres resistentes ao letrozol e divididas igualmente nos grupos que receberam ácido fólico + letrozol (grupo 1), ácido fólico + metformina + letrozol (grupo 2) ou ácido fólico + mio-inositol + letrozol (grupo 3), mostrou que a diferença na taxa de gestação e na função ovariana não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (POURGHASEM S, et al., 2018). Em um estudo envolvendo 92 mulheres, não houve diferenças nas taxas de gestação clínica, quando se comparou o placebo com MYO (RR 3,30; IC 95% 0,40–27,13), porém, o estudo não apresentou evidências suficientes para afirmar esse resultado. Por outro lado, o tratamento com MYO aumentou significativamente a taxa de ovulação (RR 2,3; IC 95% 1,1–4,7; I₂ = 75%) (PUNDIR, J, et al., 2018).

Outro estudo realizado com 120 mulheres demonstrou que não houve diferenças nas taxas de gestação clínica (RR 1,64; IC 95% 0,85–3,16) e de ovulação (RR 1,5; IC 95% 0,7–3,1) entre mio-inositol e metformina (PUNDIR, J, et al., 2018). Por fim, em um ensaio clínico randomizado com 120 mulheres inférteis com SOP, divididas para receber metformina + MYO (grupo 1) ou apenas metformina (grupo 2), foi demonstrado que a taxa de gestação clínica foi significativamente maior ($p = 0,001$) no grupo 1 (63,3% vs 33,3%), além de melhora no padrão menstrual, como duração e

sangramento por ciclo menstrual, e maior taxa de nascimento (23,3% vs 13,3%) (AGRAWAL, A. et al., 2019). Considerando a taxa de gestação como desfecho primário, foi possível constatar que a combinação de metformina e inositol mostrou melhores resultados que o uso isolado do inositol ou associado com outros fármacos entre os estudos analisados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mulheres portadoras de SOP e resistentes ao CC possuem variadas opções medicamentosas para indução da ovulação. O uso do Letrozol foi considerado, por alguns autores, como primeira opção terapêutica dentre os indutores, assim como suas combinações: Letrozol associado à Gonadotrofinas e Letrozol associado à Metformina, por demonstrarem os melhores resultados nas taxas de gravidez e de ovulação. O tratamento isolado com gonadotrofinas apresentou resultados semelhantes, porém seu custo é muito mais alto e, conseqüentemente, menos eficiente. Ainda assim, o tratamento deve ser individualizado e compartilhado, baseando-se, principalmente, nas características e demandas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- ABDELAZIM, A. I.; MAKHLOUF, H. H. Sequential clomiphene citrate/hMG versus hMG for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant women. **Arch Gynecol Obstet.** (2013) 287:591–597
- AGRAWAL, A., et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. **Gynecological Endocrinology**, 35:6, 511-514, 2019.
- BALEN, A. H. et al. Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. **Hum Reprod Update.** 2016; 22 (6):687–708
- BEGUM, H. et al. Effect of metformin and clomiphene citrate on improving fertility in subfertile women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. **Bangladesh Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 29, n. 1, p. 15-20, 26 nov. 2016.
- BILJAN, M. M.; HEMMING, R.; BRASSARD, N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins [abstract]. **Fertil Steril.**; 84 (Supp 1) O-231. Abstract 1033, 2005.
- BJELICA, A., et al. Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate – resistant polycystic ovarian syndrome patients. **Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**, v.144 (3-4), p. 146–150, 2016.
- CARVALHO, B.R. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; 2018. Cap. 8 p.88-103.
- COSTELLO, M., et al. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Medical Sciences**, v. 7, n. 9, p. 95, 2019.
- DEEKS, D. E. Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin (Menopur®): A Profile of Its Use in Infertility. Clinical Drug Investigation. **Springer Nature Switzerland AG**, 2018.
- ELGAFOR, I. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with bilateral ovarian drilling in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian syndrome. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 288, n. 1, p. 119-123, 2013.
- ELKHATEEB, R. R.; MAHRAN A. E.; KAMEL H. H. Long-term use of clomiphene citrate in induction of ovulation in PCO patients with clomiphene citrate resistance. **Journal of gynecology obstetrics and human reproduction**, v. 46, n. 7; p. 575-577, 2017.
- HASSAN, G. A., et al. Cost effectiveness of letrozole and purified urinary FSH in treating women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. **Human fertility (Cambridge, England)**, 2016.

HASHIN, AH et al. Metformina combinada e citrato de clomifeno versus FSH altamente purificado para indução da ovulação em mulheres com SOP resistentes ao clomifeno: um estudo controlado randomizado. **Journal Gynecological Endocrinology**, 27(3): 190–196, March, 2011.

LIU, C. et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. **Journal Gynecological Endocrinology** v. 33(11), p. 872-876, 2017.

MORAIS, E. A. F de. et al. Metformina e citrato de clomifeno no tratamento de fertilidade na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, p. 127-131, 2017.

MACIEL, G. A. Uso de sensibilizadores de insulina: Como? Quando? Até quando?. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; Cap. 7, p.78-87, 2018.

MORGANTE, G. et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. **Journal Gynecological Endocrinology**, v. 34, n. 1, p. 4–9, 2017.

NEMATI, M., et al. Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. **Journal Of Gynecology Obstetrics And Human Reproduction**, v. 46, n. 7, p. 579-585, 2017.

PEERAER, K et al. Low dose human menopausal gonadotropin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. **Human Reproduction**, Vol.0, No.0 pp. 1 –10, 2015

POURGHASEM, S. et al. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 299, p. 1193–1199, 2019.

PRITTS, E. A. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, p. 1, 2010.

PUNDIR, J. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**; v. 125, p. 299– 308, 2018.

RUAN, X. Letrozole combined with low dose highly purified HMG for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant infertile Chinese women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. **Journal Gynecological Endocrinology**, [s. l.], v. 33, p. 462-466, 28, fev. 2017.

REZAI, M; et al. Comparing the Effect of Metformin and Acarbose Accompanying Clomiphene on the Successful Ovulation Induction in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Global Journal Of Health Science**, v. 8, n. 9, p. 281, 2016.

REZK, M; SHAHEEN, A; EL-NASR, I.S. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **Gynecological Endocrinology**, v. 34, n. 4, p. 298-300, 2018.

SHI, S. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. **Medicine (Baltimore)**, PMC, v. 99, n.4, jan. 2020.

SKIBA, M. A., et al. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 24, n. 6, p. 694–709, 2018.
TANBO, T; et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 97, n. 10, p. 1162-1167, 2018.

TEEDE, H. J., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 89, n. 3, p. 251–268, 2018.

WANG, R., et al. Treatment Strategies for Women with WHO Group II Anovulation: Systematic Review and Network Meta-Analysis. **The Bmj**, v. 356, n. 138, jan. 2017.

WANG, R., et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 6, p. 717–732, 2019.

WEISS, SN et al. Gonadotrofinas para indução da ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Cochrane Database Syst Rev**, v.1, jan. 2019.

WILLIAMS, T; MORTADA, R; PORTER, S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. **Am Fam Physician**, v. 94, n. 2, p. 106-113, 2016.

WOJCIECHOWSKA, A., et al. Inositol's Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. **International journal of molecular sciences**, vol. 20, n.22, nov. 2019.

XI, W. Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. **Dovepress**, [s. l.], v. 2015, ed. 9, p. 6001-6008, jun. 2015.

YELA, D. A. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; Cap. 2. p.16-28, 2018.

YU, Y., et al. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. **Scientific reports**, v. 7(1), p. 1-12, 2017.