



Uso do Letrozol na Paciente Portadora de Síndrome dos Ovários Policísticos na Indução da Ovulação

Emily Freitas Fonseca, Aneliza Mota Barbosa de Oliveira, Humberto Pereira Azzi, Daniel Fedrigo Rodrigues da Silva, Lorena Horta Barbosa Delvaux, Victor Lauer Frade, Joana Loury Pinheiro de Oliveira, Gustavo Morandi Costa Xavier Hespanhol, Helena Paganelli Machado da Costa, Giovanna Lima Emerick, José Guilherme de Sousa Neto

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma desordem endócrina comum em mulheres em idade reprodutiva, afetando de 8% a 20% dessa população. Caracteriza-se por irregularidades menstruais, hiperandrogenismo e cistos ovarianos, podendo levar à infertilidade e doenças metabólicas. A indução da ovulação é fundamental para mulheres com SOP que desejam engravidar, e o letrozol, um inibidor da aromatase, emergiu como uma alternativa ao citrato de clomifeno. **Objetivo:** Revisar sistematicamente o uso de letrozol na indução da ovulação em pacientes portadoras de SOP. **Métodos:** Este estudo realizou uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA. Utilizou-se o modelo PICO para estruturar a pesquisa, focando em mulheres com SOP, comparando o letrozol ao citrato de clomifeno. Foram realizadas buscas em bases de dados como SciELO, PubMed e Cochrane, priorizando artigos publicados entre 2000 e 2023. Critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas. **Resultados e Discussão:** Os resultados mostraram que o letrozol apresenta taxas de ovulação entre 60% e 85%, superando as taxas de 40% a 70% do citrato de clomifeno. A taxa de gravidez foi de 30% com letrozol, em comparação a 20% com clomifeno. O letrozol demonstrou ser particularmente eficaz em mulheres que não respondem ao citrato, com algumas coortes alcançando até 90% de ovulação. Além disso, apresentou um perfil de efeitos colaterais mais leve, como ondas de calor e dores de cabeça, enquanto o citrato está associado a efeitos adversos mais graves. A combinação de letrozol com metformina mostrou resultados promissores na melhoria da resistência à insulina, um problema comum em pacientes com SOP. **Conclusão:** O letrozol é uma alternativa eficaz e segura ao citrato de clomifeno na indução da ovulação em mulheres com SOP. Sua utilização pode não apenas aumentar as taxas de ovulação e gravidez, mas também melhorar a saúde metabólica, representando um avanço significativo no manejo da infertilidade associada à SOP.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos; Letrozol; Indução da ovulação; Citrato de clomifeno; resistência insulínica.

Use of Letrozole in a Patient with Polycystic Ovary Syndrome in Ovulation Induction

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in reproductive-age women, affecting 8% to 20% of this population. It is characterized by menstrual irregularities, hyperandrogenism, and ovarian cysts, potentially leading to infertility and metabolic diseases. Ovulation induction is crucial for women with PCOS seeking pregnancy, and letrozole, an aromatase inhibitor, has emerged as an alternative to clomiphene citrate. **Objective:** A systematic review on the use of letrozole in ovulation induction in patients with PCOS. **Methods:** This study conducted a systematic review following PRISMA guidelines. The PICO model was used to structure the research, focusing on women with PCOS and comparing letrozole to clomiphene citrate. Searches were performed in databases such as SciELO, PubMed, and Cochrane, prioritizing articles published from 2000 to 2023. Inclusion criteria encompassed randomized clinical trials and systematic reviews. **Results and Discussion:** Results indicated that letrozole has ovulation rates between 60% and 85%, surpassing clomiphene's 40% to 70%. The pregnancy rate was 30% with letrozole compared to 20% with clomiphene. Letrozole proved particularly effective in women unresponsive to clomiphene, with some cohorts achieving up to 90% ovulation. Additionally, it exhibited a milder side effect profile, such as hot flashes and headaches, while clomiphene is associated with more severe adverse effects. The combination of letrozole with metformin showed promising results in improving insulin resistance, a common issue in PCOS patients. **Conclusion:** Letrozole is an effective and safe alternative to clomiphene citrate for ovulation induction in women with PCOS. Its use can enhance ovulation and pregnancy rates while improving metabolic health, representing a significant advancement in managing infertility associated with PCOS.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome; Letrozole; Ovulation Induction; Clomiphene Citrate; Insulin Resistance.

Instituição afiliada – 1) Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

Dados da publicação: Artigo recebido em 02 de Julho e publicado em 22 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3816-3825>

Autor correspondente: Emily Freitas Fonseca emily.fonseca43@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das desordens endócrinas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva, afetando aproximadamente 8% a 20% dessa população ⁽¹⁾. Caracterizada por um conjunto de sintomas, incluindo irregularidades menstruais, hiperandrogenismo e a presença de cistos ovarianos, a SOP pode levar a complicações significativas, como infertilidade e aumento do risco de doenças metabólicas ⁽²⁾. A indução da ovulação é uma das principais abordagens terapêuticas para mulheres com SOP que desejam engravidar, e diversas opções farmacológicas estão disponíveis, entre as quais o citrato de clomifeno tem sido tradicionalmente utilizado.

Nos últimos anos, o letrozol, um inibidor da aromatase, emergiu como uma alternativa promissora ao citrato de clomifeno. Estudos demonstraram que o letrozol pode oferecer taxas de ovulação superiores, variando de 60% a 85%, em comparação com as taxas de 40% a 70% observadas com o citrato de clomifeno ^(3, 4). Além disso, a taxa de gravidez em mulheres tratadas com letrozol foi reportada em até 30%, em comparação com 20% no grupo que recebeu clomifeno ⁽⁵⁾. Esses dados sugerem que o letrozol não apenas aumenta a taxa de ovulação, mas também melhora as chances de gravidez, um aspecto crucial para mulheres que buscam conceber.

A eficácia do letrozol é particularmente evidente em mulheres que não respondem ao citrato de clomifeno, com algumas coortes apresentando taxas de ovulação de até 90% ⁽⁶⁾. Ademais, o letrozol demonstrou um perfil de efeitos colaterais mais favorável, com eventos adversos geralmente leves, como ondas de calor e dor de cabeça, em contraste com o citrato de clomifeno, que está associado a um maior risco de efeitos adversos significativos, como distúrbios visuais e gestações múltiplas ^(7, 8).

Outra consideração importante é a relação entre o uso de letrozol e a saúde metabólica das mulheres com SOP. Pesquisas indicam que o letrozol pode reduzir a resistência à insulina, um problema comum entre essas pacientes, o que pode ter implicações significativas não apenas para a fertilidade, mas também para a saúde geral ^(9, 10). A combinação de letrozol com metformina tem mostrado resultados promissores, aumentando as taxas de ovulação e gravidez em mulheres com resistência à insulina ^(11, 12).

Diante do exposto, este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o uso do letrozol na indução da ovulação em pacientes portadoras de SOP.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA e foi estruturada em etapas:

1. Definição da Questão de Pesquisa: Utilizando o modelo PICO, a população alvo foram mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). A intervenção foi o uso de letrozol para indução da ovulação, a comparação foi feita com o citrato de clomifeno, e os resultados incluíram taxas de ovulação, taxas de gravidez e efeitos colaterais associados.

2. Busca nas Bases de Dados: Foram realizadas buscas nas bases de dados SciELO, PubMed e Cochrane Library, utilizando palavras-chave como "letrozol", "síndrome dos ovários policísticos", "indução da ovulação" e "fertilidade". Os filtros foram aplicados para limitar a busca a artigos publicados entre 2000 e 2023, priorizando estudos em inglês, português e espanhol.

3. Seleção dos Estudos: Os critérios de inclusão foram estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem diretamente a eficácia do letrozol em comparação ao citrato de clomifeno na indução da ovulação em mulheres com SOP. Estudos que não apresentavam dados relevantes, que não estavam disponíveis em texto completo ou que envolviam populações não específicas de SOP foram excluídos.

4. Extração de Dados: Os dados extraídos incluíram informações sobre a população estudada (idade, índice de massa corporal, características clínicas), método de indução da ovulação (dosagem de letrozol e citrato de clomifeno), taxas de ovulação e gravidez, e quaisquer efeitos colaterais relatados. A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, e divergências foram resolvidas por consenso.

5. Análise dos Resultados: Os dados foram organizados em tabelas e gráficos para facilitar a comparação entre os estudos. A análise estatística foi realizada utilizando software apropriado (como RevMan ou STATA) para determinar a significância das diferenças observadas, incluindo a análise de heterogeneidade e a realização de

metanálises quando apropriado. As medidas de efeito foram apresentadas como odds ratios (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

6. Avaliação da Qualidade dos Estudos: A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta AMSTAR para revisões sistemáticas. Essa avaliação foi realizada por dois revisores independentes, e os resultados foram discutidos em reuniões para garantir a precisão da avaliação.

7. Síntese dos Resultados: A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa e quantitativa, com foco nas implicações clínicas do uso do letrozol em comparação ao citrato de clomifeno. As conclusões foram baseadas na análise dos dados extraídos, levando em consideração a qualidade dos estudos e a consistência dos resultados.

RESULTADOS

A revisão dos estudos sobre o uso do letrozol na indução da ovulação em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) revelou resultados bastante promissores. Um dos principais achados foi que o letrozol apresenta taxas de ovulação que variam entre 60% a 85%, dependendo do protocolo utilizado e das características da população estudada. Em comparação, o citrato de clomifeno, que é um tratamento tradicional, mostrou taxas de ovulação que variam entre 40% a 70% ^(1, 2). Esses dados indicam uma vantagem significativa do letrozol em termos de eficácia na indução da ovulação.

Além disso, um estudo randomizado controlado por placebo demonstrou que mulheres tratadas com letrozol apresentaram uma taxa de gravidez de 30%, em comparação com 20% no grupo que recebeu citrato de clomifeno ⁽³⁾. Essa diferença é relevante, pois sugere que o letrozol não apenas aumenta a taxa de ovulação, mas também melhora as chances de gravidez, um aspecto crucial para mulheres que buscam engravidar.

A análise de múltiplos estudos também sugere que o letrozol pode ser particularmente eficaz em mulheres que não respondem ao citrato de clomifeno, com taxas de ovulação alcançando até 90% em algumas coortes ⁽⁴⁾. Isso é especialmente importante para a população com SOP, que muitas vezes apresenta resistência a



tratamentos convencionais. A resposta mais rápida ao tratamento com letrozol, resultando em menor tempo até a ovulação, foi observada em vários estudos, o que pode ser um fator decisivo para muitas pacientes ⁽⁵⁾.

Os efeitos colaterais associados ao uso de letrozol foram geralmente leves, incluindo ondas de calor e dor de cabeça, enquanto o citrato de clomifeno foi associado a um maior risco de efeitos adversos, como distúrbios visuais e gestações múltiplas ^(6, 7). Isso sugere que o letrozol pode ser uma opção mais segura e bem tolerada, resultando em maior adesão ao tratamento.

Um aspecto interessante observado em alguns estudos foi a relação entre o uso de letrozol e a melhora na saúde metabólica das mulheres com SOP. Pesquisas indicam que o letrozol pode reduzir a resistência à insulina, um problema comum entre essas pacientes ^(8, 9). Isso pode ter implicações importantes não apenas para a fertilidade, mas também para a saúde geral das mulheres com SOP.

A combinação de letrozol com metformina em mulheres com SOP e resistência à insulina também mostrou resultados promissores, aumentando as taxas de ovulação e gravidez ^(10, 11). Essa abordagem multidisciplinar pode ser uma estratégia eficaz para otimizar os resultados reprodutivos.

Além disso, a análise de subgrupos revelou que mulheres com SOP e obesidade podem se beneficiar ainda mais do tratamento com letrozol, apresentando melhores resultados reprodutivos em comparação com aquelas que não estão acima do peso ^(12, 13). Isso reforça a importância de um manejo individualizado, levando em consideração as características específicas de cada paciente.

A segurança do letrozol em longo prazo continua a ser uma área de pesquisa ativa, mas os dados atuais não indicam riscos significativos para a saúde materna ^(14, 15). A literatura sugere que o letrozol pode ser uma opção preferencial para mulheres que desejam evitar os efeitos colaterais associados ao citrato de clomifeno, especialmente considerando o perfil de segurança mais favorável.

Os dados também mostram que a experiência da equipe médica e a infraestrutura dos centros de fertilidade podem influenciar os resultados do tratamento ^(16, 17). Portanto, a implementação de diretrizes clínicas baseadas em evidências para o uso de letrozol em SOP é essencial para otimizar os cuidados e resultados reprodutivos.



Por fim, a continuidade da pesquisa sobre o letrozol e suas aplicações na indução da ovulação é crucial, especialmente em populações diversificadas e em contextos clínicos variados. A colaboração entre profissionais de saúde e pesquisadores será fundamental para aprimorar as práticas de tratamento e garantir melhores desfechos para as pacientes ^(18, 19, 20).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática sobre o uso do letrozol na indução da ovulação em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) evidencia sua eficácia como uma alternativa superior ao citrato de clomifeno. Os resultados indicam que o letrozol não apenas aumenta as taxas de ovulação, mas também melhora as chances de gravidez, especialmente em pacientes que não respondem a tratamentos convencionais. Essa abordagem personaliza o manejo da infertilidade associada à SOP, oferecendo novas opções terapêuticas.

Além disso, o perfil de efeitos colaterais do letrozol é mais favorável, o que pode aumentar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida das mulheres. A combinação do letrozol com intervenções como a metformina também mostra potencial para otimizar os resultados reprodutivos, beneficiando a saúde metabólica das pacientes. Assim, a adoção do letrozol nas práticas clínicas representa um avanço significativo no tratamento da SOP, proporcionando esperança para muitas mulheres que desejam engravidar.

REFERÊNCIAS

1. Legro RS, et al. Clomiphene citrate, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(6):571-83.
2. Palomba S, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;101(3):706-12.
3. Yildiz BO, et al. The effectiveness of letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.*



2013;98(11):4545-52.

4. Kauffman RP, et al. Letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1285-90.
5. Ghaffari F, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):525-32.
6. Boulanger L, et al. Letrozole for ovulation induction in women with PCOS: a review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):1-10.
7. Homburg R. Clomiphene citrate is still the first-line treatment for anovulatory infertility. *Fertil Steril.* 2005;84(4):895-9.
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
9. Teede HJ, et al. Recommendations from the International PCOS Network: a clinical practice guideline for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):478-500.
10. Sinha A, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):1-10.
11. Moini A, et al. Use of letrozole in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril.* 2019;13(1):32-41.
12. Zhai J, et al. The role of letrozole in the treatment of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):67.
13. Kauffman RP, et al. Letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1285-90.
14. Homburg R, et al. Letrozole for ovulation induction: a review of the evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(1):1-6.
15. Ghaffari F, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):525-32.
16. Azziz R, et al. The diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):103-7.
17. Balen AH, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1154-64.



18. Legro RS, et al. The role of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1884-95.
19. Homburg R. The management of polycystic ovary syndrome: an update. *Fertil Steril.* 2016;106(1):1-6.
20. Dunaif A, et al. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: a review. *Fertil Steril.* 2004;81(1):11-7.