

Uma analogia no uso da metformina, citrato de clomifeno e letrozol: no tratamento da síndrome do ovário policístico

An analogy in the use of metformin, clomiphene citrate and letrozole: in the treatment of polycystic ovary syndrome

Una analogía en el uso de metformina, citrato de clomifeno y letrozol: en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Recebido: 19/09/2022 | Revisado: 27/09/2022 | Aceitado: 28/09/2022 | Publicado: 04/10/2022

Antônia Eliene Da Silva Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9637-5880>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: elienekyara2@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

Roseane Da Silva Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-1942>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: roseanesilvaoliveira1990@gmail.com

Marlene De Souza Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2699-7844>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: souzamarlene5227@gmail.com

Rosane da costa alho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2187-8862>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: rosanealho3@gmail.com

Regiana Almeida Da Gama

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-6380>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: gamaregiana@gmail.com

Maria Regina De Souza Romão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3140-1638>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: mariareginaromao16@gmail.com

Odirene Railane Ferreira Do Carmo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2439-9066>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: railane.odirene@gmail.com

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a uma das condições clínicas mais comuns entre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, é responsável por cerca de 80% dos casos de infertilidade anovulatória. Objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o uso de metformina no tratamento de mulheres com a síndrome de ovário Policísticos, fazendo uma analogia no uso da metformina, citrato de clomifeno e letrozol. Metodologia: O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura como referencial de artigos dos anos 2013 a 2020 realizada nas bases de dados: Medline, Lilacs, Scielo. Identificaram-se 80 artigos, sendo 20 utilizados na elaboração do trabalho. Resultados: A metformina se mostrou eficaz como terapia combinada com Clomifene e Letrozol no tratamento da SOP, porém não houve um consenso quanto ao uso em monoterapia.

Palavras-chave: Metformina; Citrato de Clomifeno; Letrozol; Obesidade; Síndrome do ovário policístico.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common clinical conditions among endocrine disorders that affect women of reproductive age, accounting for about 80% of cases of anovulatory infertility. Objective to carry out a literature review on the use of metformin in the treatment of women with PCOS, making an analogy in the use of metformin, clomiphene citrate and letrozole. Methodology: The study is an integrated review of the literature as a reference for articles from the years 2013 to 2020 carried out in the databases: Medline, Lilacs, Scielo. Identified on

80 articles, used from 20 in the elaboration of the work. Results: Metformin was shown to be effective as a combination therapy with letrozole in the treatment of PCOS, but there was no consensus on its use as monotherapy.

Keywords: Metformin; Clomiphene Citrate; Letrozole; Obesity; Polycystic ovary syndrome.

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las condiciones clínicas más comunes entre los trastornos endocrinos que afectan a las mujeres en edad reproductiva y representa alrededor del 80% de los casos de infertilidad anovulatoria. Objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de metformina en el tratamiento de mujeres con SOP, haciendo una analogía en el uso de metformina, citrato de clomifeno y letrozol. Metodología: El estudio es una revisión integradora de la literatura como referencia de artículos de los años 2013 a 2020 realizados en bases de datos: Medline, Lilacs, Scielo. Se identificaron 80 artículos, de los cuales 20 fueron utilizados en la elaboración del trabajo. Resultados: la metformina demostró ser eficaz como terapia combinada con clomifeno y letrozol en el tratamiento del SOP, pero no hubo consenso sobre su uso en monoterapia.

Palabras clave: Metformina; Citrato de Clomifeno; Letrozol; Obesidad; Síndrome de ovario poliquístico.

1. Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma patologia endócrina metabólica que acomete 5% a 20% das mulheres em idade reprodutiva (18 a 44 anos) e é considerada uma das principais causas de infertilidade feminina, manifesta-se clinicamente por ciclos menstruais irregulares, sinais de excesso de andrógenos, incluindo amenorreia ou oligomenorreia, hirsutismo, redução da fertilidade, obesidade, múltiplos cistos ovarianos, resistência à insulina, acne e alopecia. Outras alterações metabólicas também são encontradas, como: hiperinsulinismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial e doenças isquêmicas do coração. O diagnóstico dessa condição é baseado nos critérios de Rotterdam que consiste em pelo menos dois dos três achados a seguir: (1) oligoovulação ou anovulação crônica, (2) evidência clínica e/ou laboratorial de hiperandrogenismo e (3) ultrassonografia pélvica indicativa de ovários policísticos. (Fernandes et al., 2020). A síndrome tem caráter multifatorial; portanto, os fatores genéticos desempenham um papel importante na sua etiologia, com destaque para os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Além da predisposição genética, o estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese da Síndrome dos Ovários Policísticos, e os parâmetros do estresse oxidativo podem ser usados como biomarcadores para o diagnóstico precoce. (Azevedo et al., 2020).

A síndrome dos ovários policísticos é um importante exemplo de distúrbio metabólico associado à resistência à insulina. A resistência insulínica e a hiperinsulinemia são, aparentemente, os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP, uma vez que, por um lado, ocorre aumento da resistência à insulina em órgãos alvo deste hormônio e, por outro, ocorre uma hipersensibilidade do ovário à insulina, com um maior estímulo à esteroidogênese e potencialização na produção androgênica. Além disso, a hiperinsulinemia estimula a secreção de androgênios pelas adrenais e suprime a produção hepática da *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG, Globulina Transportadora dos Hormônios Sexuais), promovendo aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. O excesso local dos androgênios ovarianos devido à hiperinsulinemia causa a atresia prematura dos folículos ovarianos, formando pequenos cistos e anovulação (Lana et al., 2020). Portanto, a intensa associação entre SOP e resistência à insulina motiva a realizar uma série de estudos para explorar a possibilidade de usar o medicamento sensibilizadores de insulina para tratar esta síndrome, incluindo metformina.

A metformina, um antidiabético da classe das biguanidas, é considerada uma terapia medicamentosa de primeira linha para diabetes tipo 2 (isolada ou em combinação terapia hipoglicêmica) (Flory J e Lipska K, 2019) Sua ação não foi totalmente elucidada, mas sabe-se que a droga atua sobre o fígado inibe a via da gliconeogênese bloqueando o transporte redox mitocondrial, além de sensibilizar a insulina, também atuam no lúmen intestinal (Rena G, et al., 2017). Nos últimos anos, a metformina ganhou aceitação como uma opção segura, eficaz e racional para reduzir a resistência à insulina em mulheres grávidas com diabetes tipo 2, diabetes gestacional (DMG) ou síndrome do ovário policístico (SOP). A metformina melhora a sensibilidade à insulina, reduz a gliconeogênese hepática e aumenta a captação periférica de glicose.

Reduz a insulina sérica em jejum em 40% (portanto, o risco de hipoglicemia é mínimo) e leva a uma redução média de peso de 5,8%. A melhora na sensibilidade à insulina é mediada por vários mecanismos, incluindo aumento da atividade da tirosina quinase do receptor de insulina, aumento da síntese de glicogênio, redução da taxa de glicogenólise, diminuição da atividade da glicose-6-fosfatase hepática e aumento no recrutamento e atividade dos transportadores de glicose GLUT4. (Hyer; Balani & Shehata, 2018). Portanto, o uso de sensibilizadores de insulina, como a metformina, tem demonstrado melhorar diversos aspectos clínicos em diferentes graus, apresentando também efeitos benéficos em problemas reprodutivos (Bascope; Ortiz; Lhanos; Apaza & Lazo, 2017).

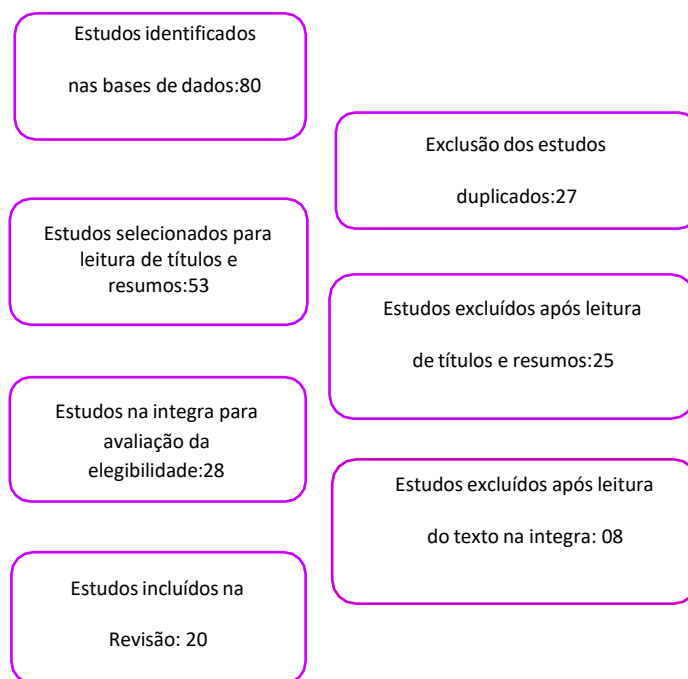
O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura para avaliar a efetividade do uso da metformina em pacientes no tratamento do Ovário Policístico, fazendo uma comparação entre os fármacos metformina, citrato de clomifeno e letrozol, trazendo o seguinte, questionamento: Qual o potencial efeito desses fármacos no tratamento da SOP?

2. Metodologia

A metodologia é a aplicação de procedimentos e técnicas que devem ser observados para construção do conhecimento, com o propósito de comprovar sua validade e utilidade nos diversos âmbitos da sociedade (Prodanov, Freitas, 2013). Esta pesquisa caracteriza-se como estudo de revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa, desenvolvida através de material previamente elaborado. O método utilizado baseia-se na técnica exploratória de análise do conteúdo de livros, revistas e outros materiais publicados (Gil, 2019).

Considerou-se por critérios de inclusão: artigos publicados em português e inglês; artigos científicos contendo os descritores; permissão de acesso integral ao conteúdo de estudo e estudos publicados a partir de 2013 a 2022. Os critérios de exclusão foram: os que não atendiam a temática proposta, não preenchiam os critérios de elegibilidade foram excluídos tais como, trabalhos fora do tempo proposto (2013 a 2022), sem a temática abordada e repetidos nas bases de dados, que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados. O fluxograma aplicado à seleção dos artigos está representado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de critérios de exclusão e inclusão.



Fonte: Autores (2022).

A pesquisa foi realizada no intervalo de tempo de junho a agosto de 2022, com os seguintes descritores como fonte: “Metformina”, “Síndrome do ovário policístico”, “**citrato de clomifeno**”, “**letrozol**”. Estes termos serão utilizados tanto em português como em inglês, e associados com a palavra Brasil para refinar o resultado da busca. Os seguintes descritores foram usados na base de dados MEDLINE/PUBMED, e resultaram em 35 artigos, 5 dos quais preencheram os critérios de inclusão. Na base de dados LILACS, 15 artigos foram selecionados por título e leitura abstrata, sendo que apenas 3 se enquadraram nos critérios de inclusão. No SCIELO, 50 artigos foram selecionados por título e leitura de resumo, 12 dos quais preenchiam os critérios de seleção de acordo com o organograma da metodologia (Figura 1), ao final obteve-se 20 artigos para compor a revisão integrativa. Em seguida, os resultados dos estudos foram sintetizados, procurando cobrir sua relevância. Os dados dos estudos foram reunidos e sistematizados, caracterizando a análise crítica com o objetivo de gerar novos entendimentos sobre o uso da metformina em pacientes no tratamento do Ovário Policístico, fazendo uma comparação entre os fármacos metformina com citrato clomifeno e letrozol. Metformina. Obesidade. Síndrome do ovário policístico

3. Resultados e Discussão

3.1 Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

De acordo com Silva et al. (2019), a SOP é definida como uma disfunção endócrina ginecológica com grande variedade clínica, apresentando infertilidade feminina em cerca de 20 a 30% dos casos. Sua fisiopatologia é proveniente de alterações no eixo hipotálamo-hipofisário e na esteroidogênese. Além disso, envolve fatores genéticos, metabólicos, pré e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a RI e o diabetes mellitus tipo II, e fatores ambientais, dentre eles dieta e atividade física (Silva et al, 2019 & Rodrigues et al., 2021).

Na SOP, níveis hormonais elevados estão fortemente associados à anovulação. As mulheres afetadas geralmente têm pulsos hormonais aumentados do hormônio Liberador de gonadotrofina (GnRH), que faz com que mais hormônio luteinizante seja liberado (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) secretado pela hipófise. As células da teca aceitam o LH estimula a síntese de androgênos, enquanto o FSH estimula a aromatização de andrógenos são convertidos em estrogênios através da maturação das células da granulosa e folículos. Andrógenos intraovarianos vão induzir crescimento da fase sinusal inicial será induzido dentro do ovário, portanto, promove o recrutamento folicular inicial, porém, quando estão em níveis elevados, induzem atresia sinusal tardia (Tanbo et al., 2017). De acordo com Cavalcante et al., (2021) O excesso de LH causa a alteração da proporção entre o LH e o FSH. Assim, ocorre um aumento da quantidade de andrógenos que gera excesso nos níveis de estrógenos, ciclo menstrual irregular e anovulação, importante fator para a infertilidade.

Diante dos resultados encontrados, desenvolveu-se um quadro com as características dos principais artigos selecionados, como descrito a seguir no Quadro 1:

Quadro 1 – Organiza os estudos em cronologia, evidenciando o autor/ano de publicação, os objetivos do estudo e seus resultados.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Principais resultados
Liu Y,2015	uso de metformina em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Policístico	Realizar uma revisão de literatura sobre o uso de metformina em mulheres obesas com a síndrome citada.	Uma ampla utilização da metformina é identificável no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico, porém ainda existe discordância sobre sua efetividade de forma isolada.
Arie W.M.Y, et al., 2019	O Uso de Metformina no Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos	Objetivo de esclarecer o impacto do uso de metformina na SOP.	A metformina se mostrou eficaz como terapia combinada com Clomifene e Letrozol no tratamento da SOP, porém não houve um consenso quanto ao uso em monoterapia.
Kim,2020	Fatores causadores e estratégias terapêuticas para infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos	apresentar, a partir de uma revisão de literatura, quais os mecanismos que causam infertilidade na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), assim como identificar os possíveis tratamentos disponíveis.	De acordo com a avaliação clínica de cada paciente, têm-se entre as opções terapêuticas mudanças nos hábitos de vida como primeira escolha, por exemplo, prática de atividade física e alimentação saudável, além da terapia farmacológica, uso de hormônios, fertilização e cirurgia.
Vale et al.,2021	Comparação do efeito da suplementação de vitamina D e metformina nos sintomas da síndrome dos ovários policísticos	avaliar o efeito da suplementação de vitamina D comparado ao uso do medicamento metformina nos sintomas da Síndrome dos Ovários Policísticos	A metformina é uma medicação muito utilizada no tratamento dos sintomas da SOP. Já a vitamina D é um pró-hormônio muito conhecido pela função de homeostase do cálcio e fósforo, ainda, está relacionado com prevenção e tratamento de diversas doenças, inclusive, também está relacionado com a melhora dos sintomas da SOP.
Marcondes,2013	Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e Anticoncepcionais Orais	descrever as funções da metformina e dos anticoncepcionais orais no tratamento da síndrome do ovário policístico	Diante deste contexto é necessário estudar a eficácia destas terapias medicamentosas para o tratamento das manifestações clínicas, a fim de obter melhores resultados e evitar o aparecimento de maiores complicações a saúde das mulheres portadoras de SOP
Franik,2018	Síndrome dos ovários policísticos: particularidades no manejo da infertilidade	reunir informações atuais sobre o manejo da infertilidade em mulheres com SOP	O tratamento que deve ser iniciado por mudanças no estilo de vida, e frequentemente envolve a indução farmacológica da ovulação e, em casos selecionados, as técnicas de reprodução assistida e o <i>drilling</i> ovariano laparoscópico.
Gonçalves,2018	Prevalência de sintomas associados à síndrome do ovário policístico	identificar a prevalência de sintomas associados à SOP em mulheres com a síndrome e compará-las a mulheres sem a doença, através de um questionário online	as mulheres com SOP apresentaram maior prevalência de ciclo menstrual irregular (55,7%; 25,2%, p<0,001), maior dificuldade para engravidar (p<0,001) e amenorreia por mais de dois meses (p<0,001) quando comparadas ao grupo controle

Fonte: Autores (2022).

3.1.1 Metformina

A metformina é um medicamento que pertence a classe das biguanidas, considerados uma classe medicamentosa de hipoglicemiantes, é um sensibilizador de insulina que reduz os níveis de insulina plasmática em jejum, peptídeo C e moléculas semelhantes à pró-insulina, aumenta a ligação da insulina ao seu receptor, aumenta a utilização periférica da glicose, e diminui

a produção hepática de glicose e a síntese de androgênio pelas células da teca *in vitro*. (Neto *et al.* 2015). Esse fármaco possui efeito positivo sobre distúrbios metabólicos e hemorrágicos em mulheres com SOP e tem um efeito estimulador da ovulação significativo em comparação com placebo, sendo o efeito comparável ou ligeiramente inferior ao citrato de clomifeno. As doses utilizadas estão na faixa de 1500-2500 mg por dia, dividido em 2 ou 3 doses. Outro efeito benéfico é que o tratamento com metformina antes ou durante a estimulação ovariana controlada para FIV em mulheres com SOP demonstrou reduzir o risco de síndrome de hiper estimulação ovariana. Além disso, potencialmente através de um efeito direto, ele inibe a gliconeogênese ovariana e, portanto, reduz a produção de androgênio ovariano (Kim; Chon; Lee, 2020).

Segundo Vale *et al.*, 2021 A metformina age principalmente diminuindo a produção hepática de glicose no fígado (gliconeogênese hepática) de diversos substratos como: lactato, piruvato, glicerol e os aminoácidos. Mas também, reduz a absorção da glicose no intestino, além de aumentar a sensibilidade à insulina, por meio do aumento à absorção da glicose em tecidos periféricos (Freitas *et al.*, 2017). Nesse cenário, o uso da metformina para o tratamento da SOP fornece dados muito relevantes. De acordo com Xu Y *et al.* (2017) as biguanidas, selecionadas como modalidade de tratamento para SOP, age de forma benéfica ao regular a absorção de glicose e assim melhorar sensibilidade nos tecidos periféricos, apresentando benefícios como a redução nos níveis de androgênio, a melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade.

Tanbo B *et al.* (2018) em seu estudo mostra que a metformina teve resultados mais baixos em termos de taxa de ovulação em comparação com outras drogas. No entanto, de acordo com a publicação, trata-se de um medicamento de baixo custo, o que o torna mais acessível para pacientes com SOP. Além disso, o estudo mostrou que o efeito terapêutico da metformina reduziu o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, um efeito colateral do tratamento da infertilidade. Por fim, segundo Morley *et al.* (2017) é preciso cautela na perspectiva dos efeitos colaterais do uso da metformina. O uso de metformina aumenta as reações gastrointestinais em pacientes com SOP (Morley L.C. *et al.*, 2017).

3.1.2 Citrato de Clomifeno

O citrato de clomifeno é considerado o tratamento de escolha para indução da ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico. Promove um aumento da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), bem como dos níveis de gonadotrofinas, LH e FSH liberados pela hipófise. Níveis adequados de FSH são essenciais para a maturação final dos folículos. No entanto, há evidências de que, embora 70-80% das mulheres tratadas para citrato de clomifeno venham a ovular, apenas 30-50% dos casos culmina em gestação, com uma taxa de fertilidade de 15% (Nemati *et al.*, 2017). São pelo menos parcialmente atribuíveis aos efeitos antiestrogênicos do CC, resultando em diminuição da espessura endometrial e alterações do muco cervical (Bjelica A *et al.*, 2016).

Estudos feitos por Carvalho B.R. (2018) mostram quando se faz necessário a indução medicamentosa da ovulação, 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 (Gadalla *et al.*, 2018)

3.1.3 Letrozol

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

Segundo Tanbo T, et al., (2018) 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.

Wang, R, et al., (2019) uma meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados descobriu que o citrato de clomifeno em comparação com o letrozol, demonstrou que o letrozol melhorou as taxas de gravidez (IC 95% 1,23 - 1,70), ovulação (IC 95% 1,07 - 1,20) e nascido vivo (IC 95% 1,17 - 1,75). As diferenças nas taxas de gravidez múltipla ou aborto não foram significativas. Em uma revisão narrativa de 2019 de Costello M, et al., (2019) que o letrozol é uma opção eficaz e segura para induzir a ovulação em mulheres com SOP, tem mostrado resultados satisfatórios mesmo como terapia de primeira linha taxas de ovulação e gravidez, portanto, pode ser considerado a primeira alternativa medicamentosa com resposta satisfatória e segura no cenário de resistência ao citrato de clomifeno.

Franik S, (2018) letrozol parece melhorar os resultados reprodutivos de mulheres inférteis com SOP, quando comparado ao citrato de clomifeno. Embora a qualidade das evidências nem sempre seja alta, ao menos quatro metanálises recentes concluíram pela superioridade da estimulação com letrozol em ao menos um dos seguintes aspectos: espessura endometrial, taxa de ovulação, taxa de gravidez clínica e taxa de nascidos vivos. (Roque M, 2015)

4. Terapias Combinadas Citrato Clomifeno +Metformina e Letrozol

O tratamento tradicional para a anovulação é o Clomifeno, entretanto, evidências atuais demonstram eficácia da combinação entre o Clomifeno e a Metformina e da monoterapia com a metformina. O uso da metformina em combinação com o citrato de clomifeno (CC), mostrou-se ser uma terapia promissora para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos. Dessa forma, evidenciou-se que mulheres portadoras da SOP que receberam CC, metformina ou ambos, por um período de até 6 meses apresentaram aumento das taxas de fertilidade. (Arie et al., 2019). Segundo estudos de Lopez, et al., (2017) mostram que pacientes que receberam terapia combinada de clomifene e metformina, tiveram um aumento do hormônio Luteinizante (LH), isso demonstra uma possível ação da metformina na fisiopatologia da anovulação. Além disso, pacientes em terapia combinada tiveram melhoras importantes e menos recorrência vista na ultrassonografia. Acrescenta que a combinação citrato de Clomifeno + 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 citrato de Clomifeno, antes de se recorrer a alternativas mais caras, como o uFSH. As terapias combinadas com citrato de clomifeno são projetadas para melhorar os resultados do tratamento. Testes clínicos no estudo randomizado de 209 mulheres com SOP que eram resistentes ao CC, o estudo foi dividido em dois grupos. No primeiro grupo, 102 mulheres foram tratadas com CC.100 mg/dia + metformina 500 mg 3 vezes ao dia. No segundo grupo, 100 mulheres receberam tratamento com letrozol 2,5 mg duas vezes ao dia. A administração de citrato de clomifeno e letrozol ocorreu em 5 dias, começando no dia 3 do ciclo menstrual. Os resultados sugerem melhores taxas ovulação ($p<0,001$), folículos mais dominantes ($p<0,05$), melhor espessura endometrial ($p<0,001$), O segundo grupo de pacientes apresentou maior taxa de gravidez clínica ($p<0,001$), maior taxa de gravidez múltipla ($p<0,05$), menos reações adversas ($p<0,05$) e maior aceitação do tratamento ($p<0,001$). Apenas letrozol. No entanto, os estudos em questão não conseguiram avaliar os resultados obstétricos desse tratamento (Rezk M, et al., 2018).

Nemati M, et al., (2017) em um ensaio clínico realizado com 54 mulheres com SOP e resistência ao CC, grupo foi submetido à combinação de CC + metformina 500 mg, 3 vezes ao dia. Os resultados demonstram aumento significativo das taxas de ovulação. 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. A metformina

combinada com o letrozol é considerada uma alternativa no tratamento de mulheres com SOP resistentes ao CC (Carvalho, 2018).

Um estudo retrospectivo comparando a eficácia da terapia combinada de CC e letrozol e metformina foi usada em 60 mulheres obesas com SOP resistente a CC. Destes, 31 receberam 100 mg de CC por dia 29 tomaram 5 mg de letrozol diariamente. A partir do dia 3, ambos os indutores foram administrados por 5 dias. ciclo menstrual. Estimulado para procedimentos de inseminação intrauterina (inseminação artificial). Pacientes selecionados previamente tratados com metformina 1.500

mg/dia por pelo menos 3 meses após desenvolver resistência à terapia CC. Resultados demonstrou diferença significativa na espessura endometrial no grupo que recebeu letrozol + metformina ($8,9 \pm 1,7$ mm vs $6,3 \pm 1,3$ mm; $p=0,001$). Não foi contatado nenhuma diferença significativa entre número de folículos maiores que 18 mm ($p=0,241$) e taxa de gravidez no primeiro ciclo de IIU (17,2% vs 6,4%; $p=0,257$). Taxa de gravidez significativa após o terceiro ciclo de inseminação artificial, o grupo letrozol foi maior que o 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 designados. Dividido em quatro grupos, cada um dado: CC sozinho, CC + metformina, letrozol sozinho ou letrozol + metformina por três ciclos consecutivos ou até a concepção. Os resultados mostram um aumento na taxa de ovulação no grupo de tratamento com letrozol ou letrozol + metformina foi associada com CC ou CC + metformina ($p < 0,001$). Quando comparados, o grupo letrozol sozinho ou em conjunto, as taxas de ovulação e gravidez foram maiores no grupo letrozol + metformina, mas não tiveram diferença significativa ($p > 0,05$) (LIU C, et al., 2017). Uma meta-análise de 2017 mostrou que, em termos de taxa de nascidos vivos, o tratamento com CC + metformina foi significativamente menos eficaz do que o tratamento com letrozol + metformina ($p=0,04$). No entanto, o resultado deve ser fortalecido por testes metodologicamente rigorosos (Yu Y et al., 2017). Combinação Letrozol + + metformina se mostrou benéfica em alguns estudos analisados. No entanto, os dados ainda são inconsistentes e carecem de melhor evidência.

A metformina tem um efeito positivo na indução da ovulação em comparação com o placebo. No entanto, seu efeito foi quase insignificante quando comparado aos tratamentos com clomifeno e letrozol. Portanto, a associação desses medicamentos com a metformina é mais interessante do que a monoterapia com metformina (Practice Committee Of The American Society For Reproductive Medicine, 2017).

5. Considerações Finais

Tendo em vista análise de literatura apresentada, nota-se que a SOP é o distúrbio endócrino mais frequente em mulheres em idade fértil. Seus fatores causais são multifatoriais, sendo necessário investigar a história clínica da paciente e, por se tratar de uma síndrome, avaliar seus critérios diagnósticos. Além disso, por ser uma patologia predominante e com grandes impactos psicossociais, têm-se inúmeras medidas terapêuticas disponíveis, como a mudança dos hábitos de vida, terapia farmacológica, uso de hormônios, fertilização e procedimentos cirúrgicos. Após a realização do estudo, é possível observar que há um consenso na utilização da metformina como terapia combinada no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos, tanto com Clomifene quanto Letrozol. Dessa maneira, a metformina surge como alternativa para o tratamento da doença, apresentando resultados positivos na regulação da ovulação, entretanto, a forma de uso do fármaco (monoterapia ou terapia combinada) merece um maior número de estudos para resolução desse questionamento. Sugere-se para tanto que estudos atualizados que venham abordar o tema proposto afim de elucidar lacunas não preenchidos sobre a eficácia no uso desses fármacos no tratamento da SOP.

Referências

- Arie, W.M. Y, et al. (2019). Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *femina*. 37(11), 586-602.
- Azevedo, M. M. P., Marqui, A. B. T. de, Bacalá, B. T., Balarin, M. A. S., Lima, E. A. M. R. de R. M. F. P., & Cintra, M. K. de O. G. M. T. R. (2020). Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome. *Original Article*, 66(11), 1560–1565.
- Bascope, E. L., Ortiz, Y. M., Llanos, G. R. L., Apaza, M. H., & Lazo, L. (2017). metformina en el tratamiento del síndrome de ovários poliúísticos. un ensayo clínico aleatorizado. *Articulo Original*.20(2), 45–52.
- Cavalcante, I. S. et al. (2021). Síndrome dos ovários policísticos: aspectos clínicos e impactos na saúde da mulher. *Research, Society and Development*. 10(2),45-63..
- Fernandes, S. S., Marqui, A. B. T. de, Teles, D. R. F., Resende, E. A. M. R., Lima, M. F. P., Gomes, M. K. O., & Cintra, M. T. R. (2020). VEGF gene rs35569394 polymorphism in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Original Article*,66(34), 1396–1401.
- Flory J, Lipska K. (2019). Metformin in. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1926-1927. doi: 10.1001/jama.2019.3805. PMID: 31009043; PMCID: PMC7552083.
- Gadalla, M. A. et al. (2018). Medical and surgical treatment of reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *International Journal of Fertility and Sterility*. 13 (4), 257-270.
- Gonçalves, M.M., Fonseca, H.P., Fukunaga, E.T., Aldrighi, J.M. (2018). Interferência dos Hábitos Alimentares Nutricionais no Perfil Metabólico de Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*. 63(1),6-11.
- Hyer, S., Balani, J., & Shehata, H. (2018). Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Review Article*, 2–13. <https://doi.org/10.3390/ijms19071954>
- Kim, C. H., Chon, S. J., Lee, S. H. (2020). Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports*. 10(7802), 1-13.
- Liu, Y., Hou, L., Li, Y., Liu, M., Xu, F & Wang Y. (2015) Metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Contracept*. 26(2),103-11.
- Lopez, B, et al. (2017). Metformina en el tratamiento del síndrome de ovarios poliúísticos. Um ensayo clínico aleatorizado. *Revista Científica Ciência Médica*.20(2), 45-52.
- Lana, M. P., Demayo, S., Giannone, L., Nolting, M., D'isa, E., Servetti, V., Rolo, G., Gutierrez, G., & Jarlip, M. (2020). Metabolic compromise in women with PCOS :earlier than expected. *Original Article*, 66(9), 1225–1228
- Marcondes, J.A. M., Barcellos, C.R.G., Rocha, M.P. (2013). Síndrome dos Ovários Policísticos: Uma Visão Geral. In: Vilar, L. *Endocrinologia Clínica*. São Paulo: Guanabara Koogan. Sed,156-456p.
- Morley, L.C, et al. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*.5(3),87-102.
- Neto, E. M. R., et al. (2015). Metformina: Uma Revisão Da Literatura. *Saúde e Pesquisa*, Maringá, 8(2), 355-362.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2017). Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): *aguideline*. *Fertil Steril*.108(2), 426-441.
- Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic *review and meta-analysis*. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(12):917-21.
- Rezk, M., Shaheen, A., El-Nasr, I.S. (2018). Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. 34(4), 298-300.
- Franik, S, Eltrop, S.M, Kremer, J.A, Kiesel, L, & Farquhar C. (2018). Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*;5:CD010287
- Rena G, et al. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 60(9), 1577-1585.
- Tanbo, Tom., Mellembakken, Jan., Bjercke, Sverre., Ring, Eva., Åbyholm, Thomas., Fedorcsak, Peter. (2018). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet Scand*. 97(10), 1162-1167.
- Vale, V. A. L. D., et al. (2021). O Uso de Metformina no Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 4(2), 4426-4436.
- Xu, Y, et al. (2017). Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*.296(4),661-677.
- Yu, Y., et al. (2017). Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.