

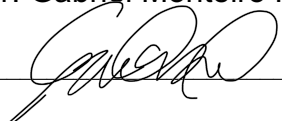
UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado “Desfechos Comparativos entre Letrozol e Citrato de Clomifeno para Indução de Ovulação em Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos: Uma Revisão Sistemática com Meta-análise” realizado pela aluna Katherine Ann Reimão Miller está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Gabriel Monteiro Pinheiro



UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Katherine Ann Reimão Miller

**DESFECHOS COMPARATIVOS ENTRE LETROZOL E CITRATO
DE CLOMIFENO PARA INDUÇÃO DE OVULAÇÃO EM
PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

São Paulo

2025

Katherine Ann Reimão Miller

**DESFECHOS COMPARATIVOS ENTRE LETROZOL E CITRATO
DE CLOMIFENO PARA INDUÇÃO DE OVULAÇÃO EM
PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Monteiro
Pinheiro

São Paulo

2025

Ficha Catalográfica

M592d

Miller, Katherine Ann Reimão

Desfechos comparativos entre Letrozol e Citrato de Clomifeno para indução de ovulação em pacientes com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática com meta-análise / Katherine Ann Reimão Miller. - São Paulo, 2025.

34 p. : il; color.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Monteiro Pinheiro.

Bibliografia incluída

1. Síndrome dos ovários policísticos. 2. SOP. 3. Indução de ovulação. I. Pinheiro, Gabriel Monteiro. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 618.11

CDD 618.11

Katherine Ann Reimão Miller

**DESFECHOS COMPARATIVOS ENTRE LETROZOL E CITRATO
DE CLOMIFENO PARA INDUÇÃO DE OVULAÇÃO EM
PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Monteiro Pinheiro

São Paulo, 12 de dezembro de 2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. Gabriel Monteiro Pinheiro

Orientador

Prof. Dr. José Carlos Mann Prado

Avaliador

Profa. Ma. Maria Clara Albejante

Avaliador

Conceito Final

Katherine Ann Reimão Miller, Gabriel Monteiro Pinheiro. *Desfechos Comparativos entre Letrozol e Citrato de Clomifeno para Indução de Ovulação em Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos*. Trabalho de Conclusão de Curso. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino prevalente e uma das principais causas de infertilidade anovulatória em mulheres em idade reprodutiva. A indução da ovulação é uma estratégia terapêutica primária, tradicionalmente realizada com citrato de clomifeno (CC), um modulador seletivo do receptor de estrogênio. No entanto, evidências emergentes sugerem que o letrozol (LE), um inibidor da aromatase, pode oferecer desfechos superiores. Esta revisão sistemática e meta-análise avaliam a eficácia comparativa do letrozol e do citrato de clomifeno para indução da ovulação em pacientes com SOP. **METODOLOGIA:** Esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), e foi prospectivamente registrado na International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro CRD420251013416. Uma busca abrangente foi realizada em diversas bases de dados, incluindo o PubMed, Cochrane Library, Elsevier, National Library of Medicine e Google Scholar até março de 2025, utilizando descritores pré-definidos como: “PCOS”, “infertility”, “ovulation induction”, “clomiphene citrate” e “letrozole”. Para inclusão na análise estatística, os estudos deveriam ser obrigatoriamente ensaios clínicos randomizados, que comparassem diretamente CC com LE, com pacientes entre 18 e 40 anos, diagnosticadas com SOP de acordo com os critérios de Rotterdam. Os critérios de exclusão incluíram pacientes com outras doenças metabólicas não controladas, com mais de 35 kg/m² de índice de massa corpórea (IMC) e/ou que em uso de outras drogas combinadas durante a indução de ovulação. O desfecho primário de análise foi a taxa de ovulação por paciente, e os desfechos secundários incluíram taxa de gravidez, taxa de nascidos vivos, taxa de abortamentos e taxa de gravidez múltipla. O processo de pesquisa e inclusão ou exclusão dos artigos foi reportado em um fluxograma Prisma Flow Chart. As análises estatísticas foram realizadas no software Review Manager da Cochrane Collaboration, utilizando um modelo de efeitos aleatórios para calcular os riscos relativos (RR), com 95% de intervalo de confiança (IC). A heterogeneidade dos achados foi avaliada pelo teste I², e o risco de viés dos artigos foi analisado utilizando a ferramenta ROB2 da Cochrane Collaboration. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** LE resultou em maiores taxas de ovulação (RR: 1.18; 95% IC: 1.11–1.25; I²= 57%), de gravidez (RR: 1.57; 95% IC: 1.39–1.76; I²= 21%) e de nascidos vivos (RR: 1.54; 95% IC: 1.24–1.91; I²= 35%), em comparação ao CC. As taxas de gestação múltipla foram um pouco menores com LE (RR: 0.42; 95% IC: 0.18–0.98; I²= 0%). As taxas de abortamento foram similares entre LE e CC (RR: 0.97; 95% IC: 0.73–1.28; I²= 0%). **CONCLUSÃO:** LE é mais eficaz que CC para indução de ovulação em pacientes com SOP, além de apresentar um menor

risco de gestação múltipla. Estes achados apoiam o uso do LE como a primeira linha de tratamento na prática clínica.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos. SOP. Indução de Ovulação. Letrozol. Citrato de Clomifeno.

ABSTRACT

BACKGROUND: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a prevalent endocrine disorder and a leading cause of anovulatory infertility in reproductive-age women. Ovulation induction is a primary therapeutic approach, traditionally using clomiphene citrate (CC), a selective estrogen receptor modulator. However, emerging evidence suggests that letrozole (LE), an aromatase inhibitor, may offer superior outcomes. This systematic review and meta-analysis evaluate the comparative efficacy of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in PCOS patients. **METHODOLOGY:** This systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD420251013416. A comprehensive search strategy was performed across multiple databases, including PubMed, Cochrane Library, Elsevier, National Library of Medicine, and Google Scholar up to March 2025, using predefined descriptors such as: “PCOS”, “infertility”, “ovulation induction”, “clomiphene citrate”, and “letrozole”. To be included in the statistical analysis, studies were required to be randomized controlled trials that directly compared CC with LE, enrolling patients aged 18–40 years diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria. Exclusion criteria included patients with uncontrolled metabolic diseases, body mass index (BMI) >35 kg/m², and/or those using combined pharmacological agents during ovulation induction. The primary outcome analyzed was ovulation rate per patient, and secondary outcomes included pregnancy rate, live birth rate, miscarriage rate, and multiple pregnancy rate. The search process and study selection, inclusion or exclusion, were documented in a PRISMA Flow Chart. Statistical analyses were performed using Review Manager software from the Cochrane Collaboration, employing a random-effects model to calculate risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity across studies was assessed using the I² statistic, and the risk of bias was evaluated using the Cochrane Collaboration’s ROB2 tool. **RESULTS AND DISCUSSION:** LE resulted in higher ovulation rates (RR: 1.18; 95% CI: 1.11–1.25; I² = 57%), pregnancy rates (RR: 1.57; 95% CI: 1.39–1.76; I² = 21%), and live birth rates (RR: 1.54; 95% CI: 1.24–1.91; I² = 35%) compared with CC. Multiple pregnancy rates were slightly lower with LE (RR: 0.42; 95% CI: 0.18–0.98; I² = 0%). Miscarriage rates were similar between LE and CC (RR: 0.97; 95% CI: 0.73–1.28; I² = 0%). **CONCLUSION:** LE is more effective than CC for ovulation induction in patients with PCOS and is also associated with a lower

risk of multiple pregnancy. These findings support the use of LE as the first-line treatment in clinical practice.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. PCOS. Ovulation Induction. Letrozole. Clomiphene Citrate.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	15
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

DESFECHOS COMPARATIVOS ENTRE LETROZOL E CITRATO DE CLOMIFENO PARA INDUÇÃO DE OVULAÇÃO EM PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

COMPARATIVE OUTCOMES OF LETROZOLE VERSUS CLOMIPHENE CITRATE FOR OVULATION INDUCTION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

MILLER, Katherine¹

PINHEIRO, Gabriel²

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino prevalente e uma das principais causas de infertilidade anovulatória em mulheres em idade reprodutiva. A indução da ovulação é uma estratégia terapêutica primária, tradicionalmente realizada com citrato de clomifeno (CC), um modulador seletivo do receptor de estrogênio. No entanto, evidências emergentes sugerem que o letrozol (LE), um inibidor da aromatase, pode oferecer desfechos superiores. Esta revisão sistemática e meta-análise avaliam a eficácia comparativa do letrozol e do citrato de clomifeno para indução da ovulação em pacientes com SOP. **METODOLOGIA:** Esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), e foi prospectivamente registrado na International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro CRD420251013416. Uma busca abrangente foi realizada em diversas bases de dados, incluindo o PubMed, Cochrane Library, Elsevier, National Library of Medicine e Google Scholar até março de 2025, utilizando descritores pré-definidos como: “PCOS”, “infertility”, “ovulation induction”, “clomiphene citrate” e “letrozole”. Para inclusão na análise estatística, os estudos deveriam ser obrigatoriamente ensaios clínicos randomizados, que comparassem diretamente CC com LE, com pacientes entre 18 e 40 anos, diagnosticadas com SOP de acordo com os critérios de Rotterdam. Os critérios de exclusão incluíram pacientes com outras doenças metabólicas não controladas, com mais de 35 kg/m² de índice de massa corpórea (IMC) e/ou que em uso de outras drogas combinadas durante a indução de ovulação. O desfecho primário de análise foi a taxa de ovulação por paciente, e os desfechos secundários incluíram taxa de gravidez, taxa de nascidos vivos, taxa de

¹ Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. akatherine@estudante.unisa.br

² Médico e Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Reprodução Assistida. Docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Santo Amaro. drg.monteiro@hotmail.com

abortamentos e taxa de gravidez múltipla. O processo de pesquisa e inclusão ou exclusão dos artigos foi reportado em um fluxograma Prisma Flow Chart. As análises estatísticas foram realizadas no software Review Manager da Cochrane Collaboration, utilizando um modelo de efeitos aleatórios para calcular as razões de risco (RR), com 95% de intervalo de confiança (IC). A heterogeneidade dos achados foi avaliada pelo teste I², e o risco de viés dos artigos foi analisado utilizando a ferramenta ROB2 da Cochrane Collaboration. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** LE resultou em maiores taxas de ovulação (RR: 1.18; 95% IC: 1.11–1.25; I²= 57%), de gravidez (RR: 1.57; 95% IC: 1.39–1.76; I²= 21%) e de nascidos vivos (RR: 1.54; 95% IC: 1.24–1.91; I²= 35%), em comparação ao CC. As taxas de gestação múltipla foram um pouco menores com LE (RR: 0.42; 95% IC: 0.18–0.98; I²= 0%). As taxas de abortamento foram similares entre LE e CC (RR: 0.97; 95% IC: 0.73–1.28; I²= 0%). **CONCLUSÃO:** LE é mais eficaz que CC para indução de ovulação em pacientes com SOP, além de apresentar um menor risco de gestação múltipla. Estes achados apoiam o uso do LE como a primeira linha de tratamento na prática clínica.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos. SOP. Indução de Ovulação. Letrozol. Citrato de Clomifeno.

ABSTRACT

BACKGROUND: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a prevalent endocrine disorder and a leading cause of anovulatory infertility in reproductive-age women. Ovulation induction is a primary therapeutic approach, traditionally using clomiphene citrate (CC), a selective estrogen receptor modulator. However, emerging evidence suggests that letrozole (LE), an aromatase inhibitor, may offer superior outcomes. This systematic review and meta-analysis evaluate the comparative efficacy of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in PCOS patients. **METHODOLOGY:** This systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD420251013416. A comprehensive search strategy was performed across multiple databases, including PubMed, Cochrane Library, Elsevier, National Library of Medicine, and Google Scholar up to March 2025, using predefined descriptors such as: “PCOS”, “infertility”, “ovulation induction”, “clomiphene citrate”, and “letrozole”. To be included in the statistical analysis, studies were required to be randomized controlled trials that directly compared CC with LE, enrolling patients aged 18–40 years diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria. Exclusion criteria included patients with uncontrolled metabolic diseases, body mass index (BMI) >35 kg/m², and/or those using combined pharmacological agents during ovulation induction. The primary outcome analyzed was ovulation rate per patient, and secondary outcomes included pregnancy rate, live birth rate, miscarriage rate, and multiple

pregnancy rate. The search process and study selection, inclusion or exclusion, were documented in a PRISMA Flow Chart. Statistical analyses were performed using Review Manager software from the Cochrane Collaboration, employing a random-effects model to calculate risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity across studies was assessed using the I^2 statistic, and the risk of bias was evaluated using the Cochrane Collaboration's ROB2 tool. **RESULTS AND DISCUSSION:** LE resulted in higher ovulation rates (RR: 1.18; 95% CI: 1.11–1.25; $I^2 = 57\%$), pregnancy rates (RR: 1.57; 95% CI: 1.39–1.76; $I^2 = 21\%$), and live birth rates (RR: 1.54; 95% CI: 1.24–1.91; $I^2 = 35\%$) compared with CC. Multiple pregnancy rates were slightly lower with LE (RR: 0.42; 95% CI: 0.18–0.98; $I^2 = 0\%$). Miscarriage rates were similar between LE and CC (RR: 0.97; 95% CI: 0.73–1.28; $I^2 = 0\%$). **CONCLUSION:** LE is more effective than CC for ovulation induction in patients with PCOS and is also associated with a lower risk of multiple pregnancy. These findings support the use of LE as the first-line treatment in clinical practice.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. PCOS. Ovulation Induction. Letrozole. Clomiphene Citrate.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino crônico e heterogêneo que afeta entre 8% e 20% das mulheres em idade reprodutiva, sendo também conhecida como anovulação crônica hiperandrogênica ou síndrome de Stein-Leventhal.¹⁻³ A SOP pode surgir em qualquer fase da vida reprodutiva, embora seja mais comumente identificada entre os 18 e 30 anos.⁴ Clinicamente, manifesta-se por disfunção menstrual, infertilidade anovulatória, hirsutismo, acne, obesidade, alopecia e alterações metabólicas.⁵

Por muitos anos, o diagnóstico de SOP foi baseado nos critérios de Rotterdam, estabelecidos em 2004, que exigiam a presença de pelo menos dois dos três achados clínicos a seguir: I. Oligo-ovulação ou anovulação; II. Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; e III. Morfologia policística ovariana ao ultrassom, definida como ≥ 12 folículos medindo entre 2 e 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano > 10 mL em pelo menos um ovário.⁶

No entanto, em 2023, a Diretriz Internacional Baseada em Evidências para Avaliação e Manejo da SOP introduziu atualizações relevantes nesses critérios. Embora a estrutura geral tenha sido mantida, mudanças importantes

foram implementadas: I. O limiar de contagem folicular foi elevado de ≥ 12 para ≥ 20 folículos por ovário; II. Tanto o hormônio anti-Mülleriano (AMH), quanto o ultrassom, podem ser utilizados para definir SOP; III. Na presença simultânea de ciclos menstruais irregulares e hiperandrogenismo, o diagnóstico torna-se simplificado, não sendo necessário ultrassom ou AMH.⁷

A fisiopatologia da SOP é impulsionada por distúrbios endócrinos e metabólicos interconectados. A produção excessiva de andrógenos pelos ovários e pelas glândulas adrenais contribui para o hiperandrogenismo, que altera a frequência dos pulsos de GnRH no hipotálamo e estimula o crescimento dos folículos primordiais e antrais.⁸ A desregulação da frequência de GnRH resulta em aumento do LH em relação ao FSH. A elevação da razão LH:FSH promove hiperplasia das células da teca e acúmulo de fluido folicular, formando estruturas císticas ao longo da periferia ovariana. Muitos folículos, predominantemente pré-antrais e antrais, tornam-se bloqueados em seu desenvolvimento, levando à produção excessiva de androgênios e perpetuando, assim, o desequilíbrio hormonal.⁹⁻¹¹

Devido à etiologia complexa da SOP, seu tratamento costuma ser combinado para abordar múltiplos propósitos, especialmente os sintomas que mais comprometem a qualidade de vida, como irregularidade menstrual, hirsutismo e infertilidade anovulatória.¹⁰ A anovulação na SOP está associada a baixos níveis de FSH e ao bloqueio do crescimento folicular antral em seus estágios finais de maturação.¹ A indução de ovulação é um tratamento eficaz para pacientes com SOP que apresentam desejo reprodutivo.⁸

Por mais de 40 anos, o citrato de clomifeno (CC), um modulador seletivo do receptor de estrogênio, foi considerado a medicação de primeira linha para a indução da ovulação.⁶ O CC apresenta estrutura semelhante ao estrogênio e se liga aos receptores de estrogênio (ER) no sistema reprodutivo. Entretanto, ao contrário do estrogênio, mantém-se ligado por um período prolongado aos ER nucleares, reduzindo suas concentrações ao interferir no processo de reposição. Sua eficácia na indução da ovulação decorre principalmente de sua ação no nível hipotalâmico. O CC reduz os receptores de estrogênio hipotalâmicos, fazendo com que os níveis circulantes de estrogênio sejam percebidos como baixos, desencadeando mecanismos compensatórios que alteram o padrão de secreção

do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Como consequência, há um aumento da liberação de gonadotrofinas pela hipófise, estimulando a atividade folicular ovariana.¹²

No entanto, em 2023, novas recomendações referentes ao tratamento da SOP foram publicadas na diretriz internacional baseada em evidências para avaliação e manejo da síndrome, divulgada no periódico *Fertility and Sterility*. Essa diretriz demonstrou que o letrozol (LE), um inibidor da aromatase, passou a ser reconhecido como a nova medicação de primeira linha para indução de ovulação em pacientes com SOP e infertilidade anovulatória.⁷

O LE é um inibidor seletivo oral da aromatase que se liga à enzima P450 aromatase, bloqueando a conversão de testosterona em estradiol e de androstenediona em estrona. Seu mecanismo exato de indução de ovulação ainda não está totalmente esclarecido, porém acredita-se que envolva ações centrais e periféricas. Centralmente, o letrozol reduz os níveis de estrogênio, impedindo o feedback negativo sobre o eixo hipotálamo–hipófise–ovário (HPO). Periféricamente, inibe a conversão de andrógenos em estrogênios, promovendo um acúmulo temporário de andrógenos nos ovários. Esse aumento transitório parece elevar a sensibilidade folicular por meio da maior expressão dos receptores de FSH, além de possivelmente estimular o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e outros mediadores envolvidos na foliculogênese.¹³

Embora diretrizes clínicas recentes tenham favorecido progressivamente o letrozol (LE) como primeira escolha para a indução de ovulação em pacientes com SOP, uma revisão sistemática com meta-análise se faz necessária para sintetizar o crescente corpo de evidências e fornecer orientações mais claras para a prática clínica.⁷ Ensaios clínicos randomizados individuais apresentam variações quanto ao tamanho amostral, características populacionais, protocolos de dosagem e desfechos avaliados, o que pode limitar a generalização de seus resultados.

Diante disso, o objetivo deste estudo é comparar a eficácia e a segurança do LE em relação ao CC na indução de ovulação em pacientes com SOP, identificando qual intervenção é mais capaz de aumentar a taxa de

ovulação, aumentar a taxa de gravidez clínica e aumentar a taxa de nascidos vivos, além de reduzir a taxa de gestação múltipla e manter taxas de abortamento semelhantes ou menores.

2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática com meta-análise foi conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).¹⁴ O protocolo do estudo foi previamente registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro CRD420251013416.

A estratégia de busca da literatura para a meta-análise foi conduzida inicialmente por uma pesquisadora independente (Miller, K.), que identificou 701 estudos em múltiplas bases de dados eletrônicas (PubMed, Cochrane Library, National Library of Science, Elsevier) e em periódicos internacionais de diferentes países. Foram utilizados descritores pré-definidos em diferentes combinações: “PCOS”, “polycystic ovary syndrome”, “infertility”, “ovulation induction”, “aromatase inhibitors”, “letrozole” e “clomiphene citrate”. A estratégia de busca foi ampliada por meio do rastreamento das listas de referências dos estudos elegíveis, da utilização da função “artigos relacionados” nas bases eletrônicas e da consulta manual a revistas médicas internacionais. Não houve restrição quanto ao ano de publicação ou país, porém somente estudos publicados na língua inglesa foram incluídos.

Nesta meta-análise foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam exclusivamente LE versus CC para indução de ovulação em mulheres com SOP, e que reportaram pelo menos um dos desfechos avaliados neste estudo. Os critérios de inclusão foram: (i) mulheres entre 18 e 40 anos; (ii) diagnosticadas com SOP pelos critérios de Rotterdam (6), apresentando pelo menos dois dos três achados diagnósticos: (a) oligo-ovulação e/ou anovulação; (b) sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo; e (c) ovários policísticos confirmados por ultrassonografia, definidos pela presença de mais de 12 folículos com diâmetro inferior a 10 mm ou aumento do volume ovariano $>10 \text{ cm}^3$ em um ou ambos os ovários; (iii) pelo

menos uma tuba uterina p rvia confirmada por histerossalpingografia; e (iv) foram incluídos somente estudos que investigaram a indu o de ovula o em ciclos menstruais naturais, com coito programado. Os critérios de exclusão foram: (i) pacientes com distúrbios endócrinos não controlados; (ii)  ndice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m²; (iii) uso de qualquer outra medica o para indu o de ovula o além de LE ou CC no período especificado.

O desfecho primário deste estudo foi a taxa de ovula o por paciente, detectada por ultrassonografia ou por dosagem de progesterona na fase lútea média. Os desfechos secundários incluíram: (i) taxa de gravidez por paciente, definida pela visualiza o de um ou mais sacos gestacionais, associada a teste positivo de β -hCG; (ii) taxa de nascidos vivos por paciente; (iii) taxa de abortamento por paciente, definida como a perda da gesta o clínica antes de 20 semanas de gesta o; e (iv) taxa de gesta o múltipla por paciente.

A sele o dos estudos foi realizada de forma independente por uma revisora (Miller, K.), iniciando pela busca nas bases de dados, especificamente no PubMed, onde foram identificados 251 estudos potencialmente relevantes. Posteriormente, outros 450 estudos foram coletados em bases de dados adicionais, como National Library of Science, Cochrane Library, Elsevier e Google Scholar. Em seguida, ambos os autores realizaram o processo de triagem e extra o de dados dos 701 estudos identificados, excluindo os artigos duplicados (n = 315) e os estudos que não eram ensaios clínicos randomizados (n = 306). Os 80 ensaios considerados potencialmente elegíveis foram reavaliados individualmente, resultando na exclusão de 23 artigos por não compararem exclusivamente LE e CC, 17 artigos por não atenderem aos critérios de inclusão e 8 artigos por impossibilidade de extra o dos dados publicados. Dessa forma, 32 ECRs foram incluídos na síntese quantitativa.¹⁵⁻⁴⁶ O fluxograma da estratégia de busca e do processo de sele o dos estudos está representado na Figura 1.

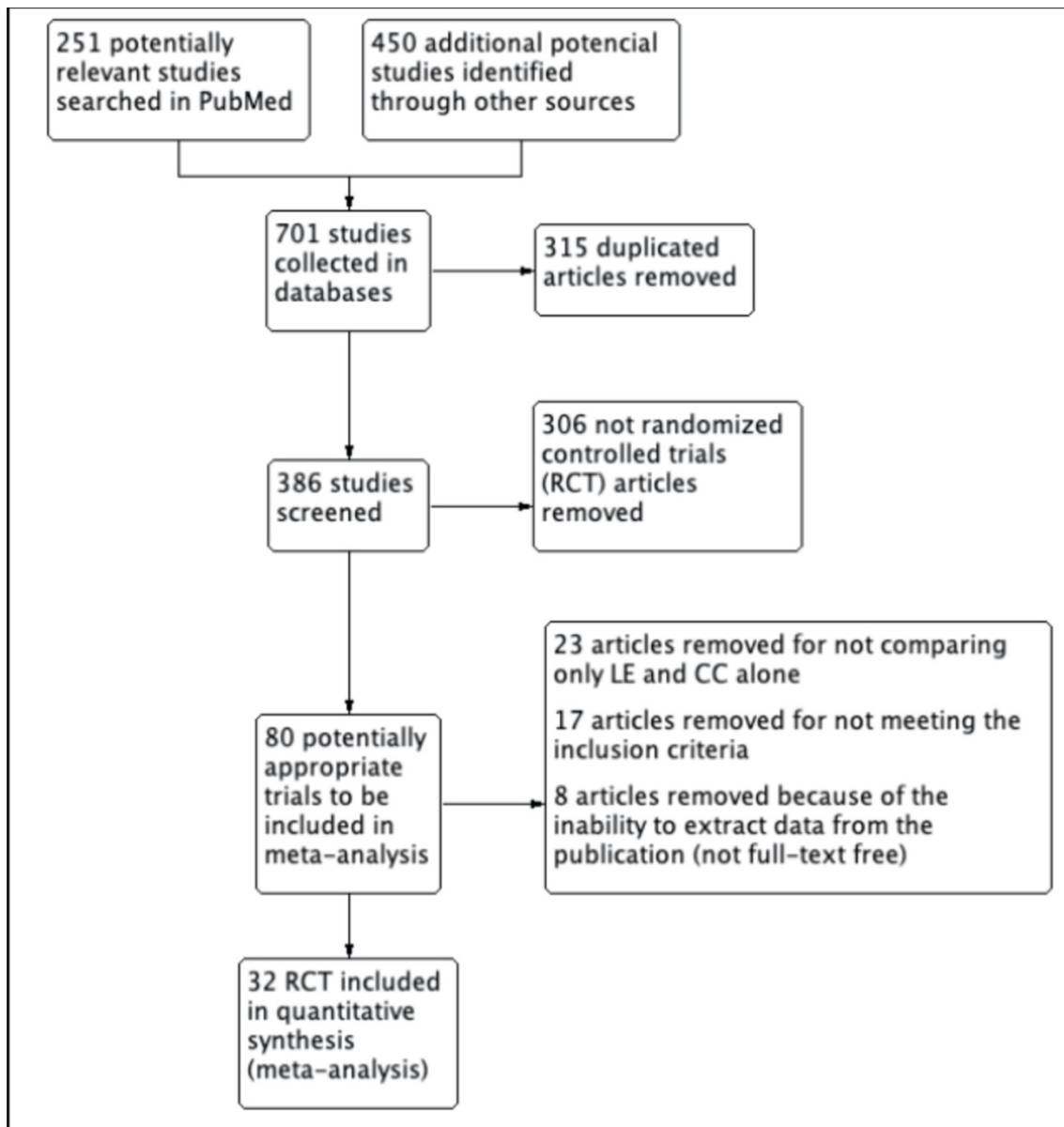


Figura 1. Fluxograma PRISMA Flow Chart (Fonte: Autora)

A avaliação do risco de viés dos estudos individuais foi realizada utilizando a tabela de risco de viés do software Review Manager 5.4.1 (Cochrane), com base nos cinco domínios do instrumento revisado Cochrane Risk of Bias 2: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento da avaliação dos desfechos, dados de desfechos incompletos e viés de relato seletivo. Cada um dos domínios foi julgado e classificado como risco de viés baixo, incerto ou alto. Nos estudos classificados como alto risco em um ou mais domínios, houve redução substancial na confiança dos resultados⁴⁷. A síntese gráfica da avaliação de risco de viés está apresentada na Figura 2.

A análise estatística e a síntese do risco de viés foram realizadas utilizando o software Review Manager⁴⁸. Para a meta-análise, foi empregado um modelo de efeitos aleatórios. Para os dados dicotômicos e para os desfechos principais, foram gerados gráficos de floresta (forest plots) utilizando o método estatístico de Mantel-Haenszel e a razão de riscos (RR) como medida de efeito, com intervalos de confiança de 95% (IC). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do índice I^2 , utilizado como medida de consistência dos achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 32 ECRs provenientes de 11 países diferentes: Iraque, Egito, Reino Unido, Paquistão, Turquia, Índia, Bangladesh, Irã, Malásia, Estados Unidos da América e China. No total, 4.858 pacientes foram analisadas, sendo 2.297 no grupo do LE e 2.561 no grupo do CC.¹⁵⁻⁴⁶

O número de ciclos realizados até a obtenção de gravidez e/ou ovulação foi descrito em 22 dos 32 ECRs, totalizando uma média de 9.802 ciclos, dos quais 4.798 pertenciam ao grupo do LE e 5.004 ao grupo do CC. Em 30 estudos, os medicamentos foram administrados do 3º ao 7º dia do ciclo menstrual.^{15,16,18-20,22-31,33-46} Em 2 dos 32 estudos, a administração ocorreu do 2º ao 6º dia^{17,21}, e em 1 estudo os fármacos foram utilizados durante apenas quatro dias, do 5º ao 9º dia do ciclo³². A aplicação de gonadotrofina coriônica humana (hCG), na dose de 5.000 a 10.000 UI, foi realizada em todos os estudos para desencadear a ovulação quando pelo menos um folículo atingia entre 15 e 22 mm. A ultrassonografia transvaginal seriada foi utilizada para monitorar o desenvolvimento folicular, e a confirmação da gestação foi realizada por meio do teste de β -hCG associado à ultrassonografia. As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1.

Em relação à análise do risco de viés, o processo de geração da sequência aleatória obteve baixo risco de viés em 26 estudos^{15-18,21-23,25-29,31-37,39,40, 42, 44-46} e incerto em 7 estudos^{19,20,24,30,38,41,43}. A ocultação da alocação obteve baixo risco em 14 estudos^{15,17,18,21,23,28,30,32,35,37,38,40,42,46}, alto risco em apenas um estudo¹⁶ e incerta nos demais 17 estudos^{19,20,22,24-26,28,30,32,33,35,38,39,41,43-45}.

Tabela 1: Características dos Estudos Incluídos - Número (n), N/R (Não Reportado), LE (letrozol), CC (Citrato de Clomifeno) (Fonte: Autora)

Autor (ano)	País	Intervenção	Método de Concepção	Pacientes (n)	Ciclos (n)
Abdalla, M. (2021)	Egito	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 40 CC: 40	LE: 120 CC: 120
Al-Obaidi, M (2019)	Iraq	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 40 CC: 40	N/R
Al-Thumaynee, S (2023)	Iraq	LE: 2,5 - 7,5 mg por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) CC: 50 - 150 mg por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia)	Coito Programado	LE: 50 CC: 50	LE: 150 CC: 150
Amer, S (2017)	Reino Unido	LE: 2,5 - 5 mg por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) CC: 50 - 100 mg por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia)	Coito Programado	LE: 80 CC: 79	LE: 320 CC: 474
Ashfaq, A (2018)	Paquistão	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	N/R	LE: 40 CC: 40	N/R
Atay, V (2006)	Turquia	LE: 2,5 - 5 mg por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 50 - 100 mg por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 51 CC: 55	LE: 51 CC: 55
Bansal, S (2021)	Índia	LE: 2,5 - 7,5 mg/day por 5 dias (2 ^o -6 ^o) CC: 50-150 mg/dia por 5 dia (2 ^o -6 ^o day)	Coito Programado	LE: 45 CC: 45	LE: 135 CC: 135
Basarakod, S (2023)	Índia	LE: 2,5-7,5mg/day for 5 days (2 ^o -6 ^o day) (stepwise increase in dose up to 7.5mg in the next cycle in the absence of ovulation) CC: 50 - 150 mg for 5 days (2 ^o -6 ^o day)	Coito Programado	LE: 40 CC: 40	LE: 80 CC: 104
Bayar, U (2006)	Turquia	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 38 CC: 36	LE: 99 CC: 95
Begum, M (2009)	Bangladesh	LE: 7,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 150mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 32 CC: 32	LE: 64 CC: 64
Behnoud, N (2019)	Iran	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 40 CC: 40	N/R
Chakravorty, R (2017)	Índia	LE: 2,5-5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 50-100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 66 CC: 61	LE: 198 CC: 183

Autor (ano)	País	Intervenção	Método de Concepção	Pacientes (n)	Ciclos (n)
Dehbashi, S (2009)	Iran	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 50 CC: 50	N/R
Ghahiri,A (2016)	Iran	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 50 CC: 51	N/R
Hasnat, F (2023)	Bangladesh	LE: 2,5 - 7,5 mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) aumentando por ciclo CC: 50-150 mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dias) aumentando por ciclo	Coito Programado	LE: 51 CC: 51	LE: 102 CC: 102
Hedge, R (2020)	India	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 25 CC: 25	LE: 25 CC: 25
Hendawy, S (2011)	Egito	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Inseminação intra-uterina após 24hrs do estímulo com hCG	LE: 30 CC: 30	N/R
Hussain,N (2013)	Malaysia	LE: 5 mg/dia por 5 dias (5 ^o -9 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (5 ^o -9 ^o dia)	N/R	LE: 75 CC: 75	LE: 75 CC: 75
Hussein, Z (2017)	Iraq	LE: 5 mg/dia por 5 dias (5 ^o -9 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (5 ^o -9 ^o dia)	Coito Programado	LE: 40 CC: 40	LE: 40 CC: 40
Ilangovan, S (2024)	Índia	LE: 2,5 - 7,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) aumentando por ciclo CC: 50-150 mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dias) aumentando por ciclo	Coito Programado	LE: 192 CC: 192	LE: 192 CC: 192
Kar, S (2012)	Índia	LE: 5 mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (2 ^o - 6 ^o dia)	Coito Programado	LE: 52 CC: 51	LE: 52 CC: 51
Khakwani, M (2022)	Paquistão	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	N/R	LE: 36 CC: 34	N/R
Legro, R (2014)	Estados Unidos da América	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) aumentando no próximo ciclo CC: 50 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia of the cycle) aumentando no próximo ciclo	Coito Programado	LE: 301 CC: 308	LE: 1352 CC:1425
Mohamed,S (2020)	Egito	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	N/R	LE: 50 CC: 50	LE: 152 CC: 156

Autor (ano)	País	Intervenção	Método de Concepção	Pacientes (n)	Ciclos (n)
Nambiar, S (2019)	Índia	LE: 5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 104 CC: 96	N/R
Nazmashamim (2022)	Índia	LE: 5 mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia)	N/R	LE: 32 CC: 31	N/R
Ray, P (2012)	Índia	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	N/R	LE: 69 CC:78	LE: 132 CC: 156
Roy, K (2012)	Índia	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) aumentando no próximo ciclo CC: 50mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) aumentando no próximo ciclo	Coito Programado	LE: 98 CC: 106	LE: 294 CC: 318
Sharief, M (2015)	Iraq	LE: 2,5 -5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) aumentando no próximo ciclo CC: 100-120mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) aumentando no próximo ciclo	Coito Programado	LE: 35 CC: 40	N/R
Wang, L (2019)	China	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (3 ^o -7 ^o dia)	Coito Programado	LE: 120 CC: 119	N/R
Wang, L (2021)	China	LE: 2,5 mg/dia por 5 dias (5 ^o -9 ^o dia) CC: 100mg/dia por 5 dias (5 ^o -9 ^o dia)	N/R	LE: 90 CC:90	LE: 90 CC: 90
Wasim, T (2024)	Paquistão	LE: 2,5 -5 mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) aumentando no próximo ciclo CC: 50mg/dia por 5 dias (2 ^o -6 ^o dia) aumentando no próximo ciclo	Coito Programado	LE: 110 CC:110	LE: 550 CC: 550

O cegamento de participantes e profissionais foi o domínio com maior risco de viés entre os cinco avaliados, com a maioria dos estudos classificados como alto risco de viés^{16,17,19-22,24-26,30,32-36,38-44} apenas 6 com baixo risco^{18,23,27,31,37,46} e 4 com risco incerto^{15,28,29,45}. O cegamento da avaliação dos desfechos foi o domínio com maior proporção de classificações incertas, sendo 22 estudos classificados com risco incerto de viés^{19,20,22,24-26,28,30,32,33,35,36,38-46}, 8 com baixo risco^{18,21,23,27,29,31,34,37} e apenas 3 com alto risco¹⁵⁻¹⁷. Os dados de desfechos incompletos foram, em geral, bem conduzidos com baixo risco de viés em 30 ECRs¹⁷⁻⁴⁶, com apenas 1 estudo classificado com risco incerto¹⁶ e um estudo alto risco¹⁵. O domínio de relato seletivo foi considerado, de modo geral,

baixo risco de viés, com 29 estudos com baixo risco^{16-18,20-29,31-36,38-46}, 2 ECRs com risco incerto^{15,37} e somente 2 com alto risco^{19,30}. A síntese gráfica do risco de viés pode ser visualizada na Figura 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Abdalla, M. (2021)	+	+	?	-	-	?
Al-Obaidi, M. (2019)	+	-	-	-	?	+
Al-Thumaynee, S (2023)	+	+	-	-	+	+
Amer, S (2017)	+	+	+	+	+	+
Ashfaq, A (2018)	?	?	-	?	+	-
Atay, V (2006)	?	?	-	?	+	+
Bansal,S (2021)	+	+	-	+	+	+
Basarakod, S (2023)	+	?	-	?	+	+
Bayar, U (2006)	+	+	+	+	+	+
Begum, M (2009)	?	?	-	?	+	+
Behnoud, N (2019)	+	?	-	?	+	+
Chakravorty, R (2017)	+	?	-	?	+	+
Dehbashi, S (2009)	+	+	+	+	+	+
Ghahiri, A (2016)	+	?	?	?	+	+
Hasnat, F (2023)	+	+	?	+	+	+
Hedge, R (2020)	?	?	-	?	+	-
Hendawy, S (2011)	+	+	+	+	+	+
Hussain,N (2013)	+	?	-	?	+	+
Hussein, Z (2017)	+	?	-	?	+	+
Ilangovan, S (2024)	+	+	-	+	+	+
Kar, S (2012)	+	?	-	?	+	+
Khakwani, M (2022)	+	+	-	?	+	+
Legro, R (2014)	+	+	+	+	+	?
Mohamed,S (2020)	?	?	-	?	+	+
Nambiar, S (2019)	+	?	-	?	+	+
Nazmashamim (2022)	+	+	-	?	+	+
Ray, P (2012)	?	?	-	?	+	+
Roy, K(2012)	+	+	-	?	+	+
Sharief, M (2015)	?	?	-	?	+	+
Wang, L (2019)	+	?	-	?	+	+
Wang, L (2021)	+	?	?	?	+	+
Wasim, T (2024)	+	+	+	?	+	+

Figura 2. Sumário da Análise de Risco de Viés: Verde = Baixo Risco; Amarelo = Risco Incerto; e Vermelho = Alto Risco (Fonte: Autora)

A taxa de ovulação por paciente foi avaliada como o desfecho primário deste estudo e foi reportada em 28 ECRs abrangendo um total de 4.198 mulheres (grupo LE: 2.095; grupo CC: 2.103).^{15,17-24,26-30,32,34-46} O número total de eventos de ovulação foi de 1.590 no grupo LE, em comparação com 1.347 no grupo CC. A análise agrupada demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa do LE em relação ao CC na indução da ovulação. A RR foi 1,1816 (IC 95%: 1,1094–1,2586; $p < 0,00001$), indicando que as mulheres tratadas com LE apresentaram uma probabilidade 18% maior de ovular em comparação com aquelas que receberam CC.

Apesar da inclusão de numerosos estudos com tamanhos amostrais e metodologias distintas, observou-se heterogeneidade moderada entre os ensaios ($I^2 = 57\%$), indicando certo grau de variabilidade, embora o efeito tenha se mantido consistente na maioria dos estudos. O gráfico de floresta, apresentado na Figura 3, demonstra que a maior parte dos ECRs individuais favoreceram o LE, com a maioria dos intervalos de confiança posicionados à direita da linha de ausência de efeito. Estudos de maior porte e peso estatístico, como os de Legro et al. (2014)³⁷ e Ilangoan et al. (2024)³⁴, também sustentaram a superioridade do LE, contribuindo para a robustez dos achados. Apenas alguns ECRs, como os de Bansal et al. (2021)²¹ e Roy et al. (2012)⁴², inclinaram-se ligeiramente a favor do CC embora sem significância estatística.

A taxa de gravidez por paciente randomizada foi avaliada em 30 ECRs, incluindo um total de 4.207 mulheres (grupo LE: 2.096; grupo CC: 2.111).^{15-18, 20-35,37-46} Foram registrados 763 eventos de gravidez no grupo LE, em comparação com 486 no grupo CC. A RR indicou que as pacientes tratadas com LE apresentaram uma chance 57% maior de alcançar gravidez em relação às tratadas com CC (RR: 1,5681; IC 95%: 1,3951–1,7625; $p < 0,00001$). A diferença foi estatisticamente significativa, e a heterogeneidade entre os estudos foi baixa ($I^2 = 21\%$), sugerindo que os resultados foram consistentes entre os ensaios, com variação mínima. O teste de heterogeneidade ($\text{Chi}^2 = 36,91$; $gl = 29$; $p = 0,15$) também reforça a ausência de heterogeneidade substancial. O gráfico de floresta, apresentado na Figura 4, demonstra que quase todos os estudos

individuais favoreceram o letrozol, com a maioria das razões de risco posicionadas à direita da linha de ausência de efeito e diversos intervalos de confiança sem cruzar o valor 1.

A taxa de nascidos vivos foi reportada em 6 ECRs, abrangendo um total de 1.817 mulheres (grupo LE: 904; grupo CC: 913)^{18,27,34,37,42,46}. Ocorreram 460 nascidos vivos no total, sendo 278 no grupo LE e 182 no grupo CC. A análise agrupada demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, associando ao LE um aumento de 54% na chance de nascimento vivo em comparação ao CC (RR = 1,54; IC 95%: 1,24–1,92; $p < 0,0001$), conforme representado na Figura 5. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi baixa ($I^2 = 35\%$, $\text{Chi}^2 = 7,70$; $gl = 5$; $p = 0,17$), sugerindo consistência aceitável entre os ensaios.

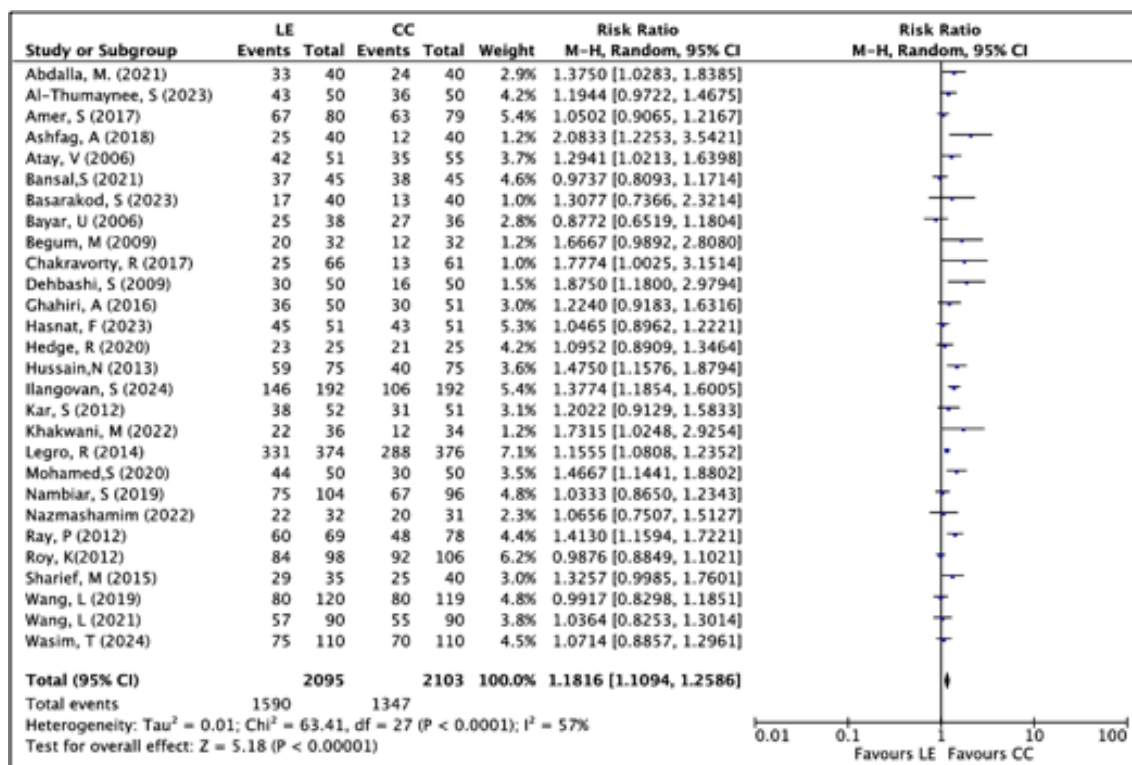


Figura 3. Gráfico de Floresta comparando LE com CC em relação à taxa de ovulação (Fonte: Autora)

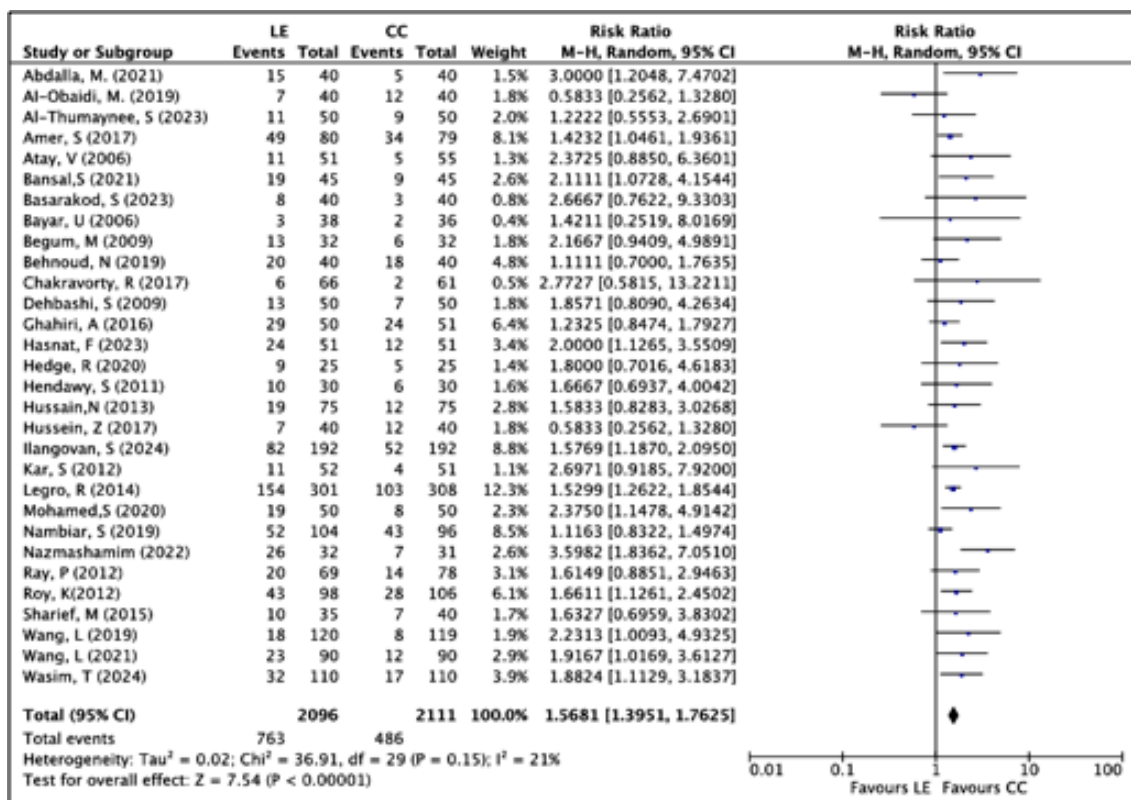


Figura 4. Gráfico de Floresta comparando LE com CC em relação à taxa de gravidez clínica (Fonte: Autora)

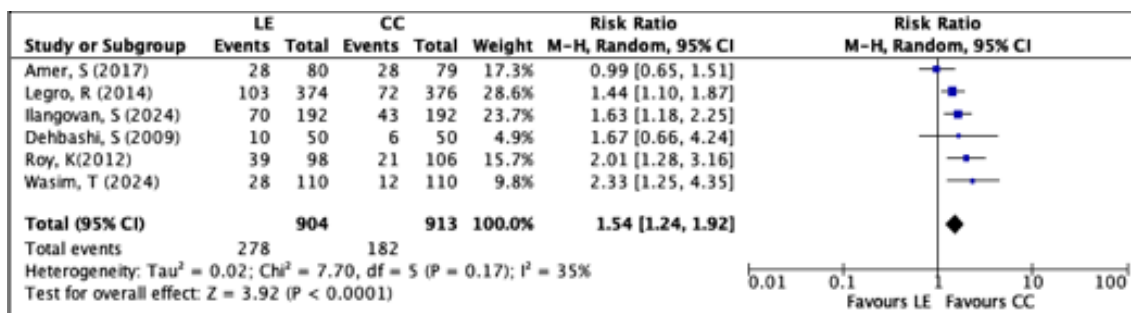


Figura 5. Gráfico de Floresta comparando LE com CC em relação à taxa de nascidos vivos (Fonte: Autora)

A taxa de gestação múltipla foi reportada em 8 ECRs, totalizando 619 mulheres (grupo LE: 340; grupo CC: 279).^{18,20,27,30,31,37,43,46} Foram observados 22 eventos de gestação múltipla, sendo 8 no grupo do LE e 14 no grupo do CC. A meta-análise demonstrou que o risco de gestação múltipla foi significativamente menor entre as mulheres tratadas com LE em comparação com aquelas que receberam CC (RR = 0,4229; IC 95%: 0,1834–0,9754; p = 0,04). A heterogeneidade entre os estudos foi nula (I² = 0%), indicando alta consistência

dos achados nos ensaios incluídos (Figura 6). Esses resultados sugerem que o LE está associado a um menor risco de gestação múltipla em comparação ao CC em mulheres com infertilidade, provavelmente em razão do seu perfil mais seletivo de estimulação ovariana.

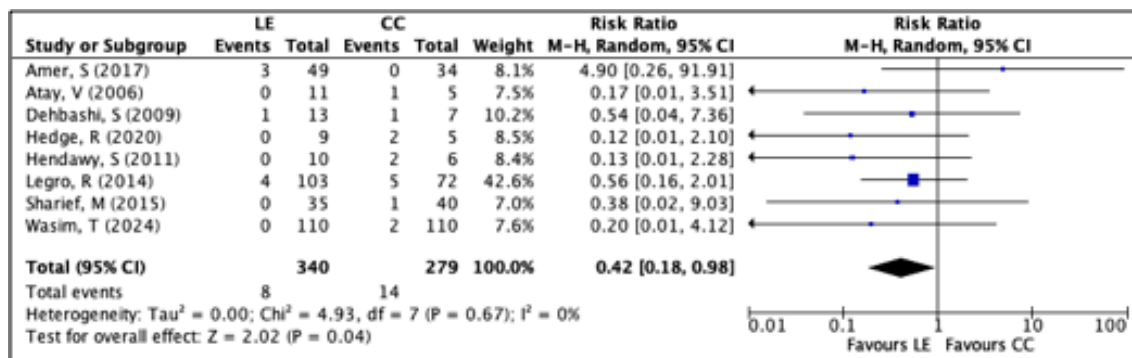


Figura 6. Gráfico de Floresta comparando LE com CC em relação à taxa de gestação múltipla (Fonte: Autora)

A taxa de abortamento por paciente foi reportada em 11 ECRs.^{18,23,24,27,28,34,35,37,39,42,46} No total, foram incluídas 1.866 mulheres na análise (grupo LE: 906; grupo CC: 960), com 138 eventos de abortamento registrados, (LE: 60; CC: 78). A meta-análise não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento. A RR foi de 0,9651 (IC 95%: 0,7298–1,2764; p = 0,80), indicando risco comparável de abortamento em ambos os grupos. A heterogeneidade entre os estudos foi nula (I² = 0%), sugerindo consistência dos resultados entre os ensaios individuais. O gráfico de floresta mostra que a maioria dos estudos apresentou intervalos de confiança amplos cruzando a linha de ausência de efeito, reforçando a inexistência de diferença significativa entre os grupos, conforme representado na Figura 7.

Notavelmente, os estudos de maior tamanho amostral e peso estatístico também não evidenciaram vantagem significativa para nenhum dos fármacos.^{34,37} Esses achados sugerem que a escolha entre LE e CC não influencia o risco de abortamento e que ambos os agentes apresentam perfis de segurança semelhantes nesse aspecto.

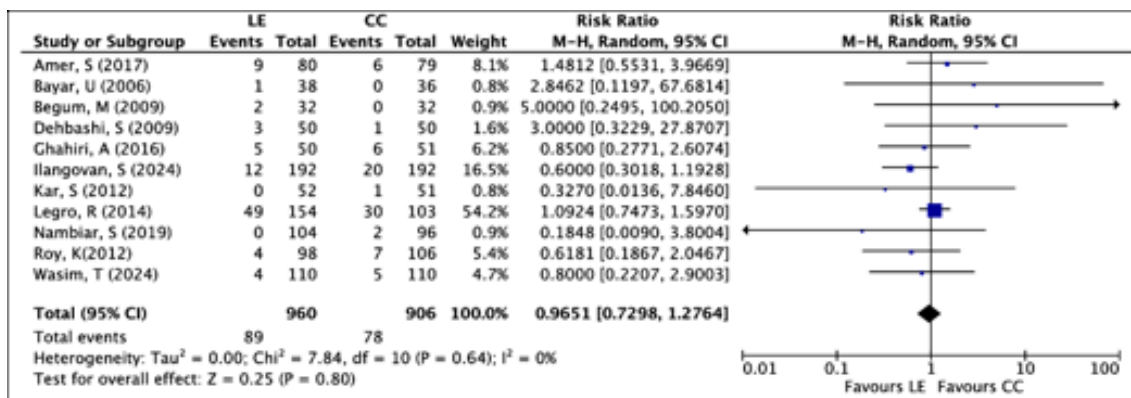


Figure 7. Gráfico de Floresta comparando LE com CC em relação à taxa de abortamento (Fonte: Autora)

Esta revisão reúne um conjunto amplo e atualizado de evidências, sintetizando dados de 32 ECRs avaliando múltiplos desfechos clínicos.¹⁵⁻⁴⁶ Trata-se de uma das comparações mais abrangentes até o momento entre LE e CC para indução de ovulação em pacientes com SOP. Os achados desta revisão são consistentes com os resultados da maioria dos estudos individuais incluídos na análise.

Do ponto de vista clínico, o LE parece oferecer diversas vantagens em relação ao CC. Suas taxas mais elevadas de ovulação, gravidez e nascidos vivos, associadas a um risco significativamente menor de gestação múltipla, tornam o LE um forte candidato para terapia de primeira linha em mulheres com SOP. Gestações múltiplas estão associadas a riscos aumentados tanto para a mãe quanto para o recém-nascido. Portanto, uma medicação capaz de reduzir esse risco sem comprometer a eficácia é de especial interesse na medicina reprodutiva. Diante do perfil favorável de benefício-risco demonstrado nesta análise, o letrozol deve ser considerado como opção terapêutica primária nos protocolos de indução de ovulação.

Apesar da robustez dos resultados, algumas lacunas ainda permanecem. Futuros estudos devem incluir populações mais diversas para melhorar a generalização dos achados, também devendo abordar com uma investigação mais abrangente os casos de abortamento, pesquisando as causas e reportando-as. Pesquisas adicionais devem comparar diferentes protocolos de administração e abordar desfechos relacionados à saúde da criança à longo prazo.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática com meta-análise demonstrou que o LE é mais eficaz do que o CC em diversos desfechos clínicos centrais relacionados ao tratamento da infertilidade em mulheres com SOP. O LE esteve consistentemente associado a maior probabilidade de ovulação, gravidez clínica e nascidos vivos, além de menor risco de gestação múltipla em comparação ao CC. Esses achados indicam que o LE não apenas melhora os desfechos reprodutivos, mas também apresenta um perfil de segurança mais favorável no que diz respeito aos riscos relacionados à gestação.

A taxa de abortamento não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento, indicando que o LE não aumenta o risco reprodutivo nesse aspecto. Embora tenham sido observadas algumas diferenças metodológicas entre os estudos, como variações de dosagem, número de ciclos e local de realização, a consistência dos resultados nos principais desfechos reforça a confiabilidade das evidências.

Portanto, o LE é recomendado como agente de primeira linha para a indução de ovulação em mulheres com SOP, especialmente considerando sua superior eficácia clínica e redução do risco de gestação múltipla. Ainda assim, estudos futuros devem buscar incluir populações mais diversificadas, padronizar protocolos de tratamento e avaliar desfechos de segurança em longo prazo, particularmente no que se refere ao desenvolvimento fetal, a fim de fortalecer ainda mais o embasamento científico para o uso do letrozol como opção terapêutica preferencial.

A aprovação ética não foi necessária para este estudo, por se tratar de uma revisão sistemática com meta-análise baseada exclusivamente em dados previamente publicados. Todos os dados analisados nesta pesquisa estão incluídos nos artigos publicados e referenciados na presente revisão. Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Este estudo não recebeu financiamento externo. Ambos os autores contribuíram para a redação do manuscrito e aprovaram a versão final.

REFERÊNCIAS

1. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med*. 2023;12(4):1454. doi:10.3390/jcm12041454.
2. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol*. 2016;7:124. doi:10.3389/fphys.2016.00124.
3. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc*. 2019;3:1545-73. doi:10.1210/js.2019-00078.
4. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:375-94. doi:10.1089/met.2010.0039.
5. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:165-9.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
7. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2023. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.
8. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88:371-95. doi:10.1159/000479371.
9. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS:

- neuroendocrine origins. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:841-52. doi:10.1016/j.tem.2018.08.005.
10. Bulsara J, Patel P, Soni A, Acharya S. A review: brief insight into polycystic ovarian syndrome. *Endocr Metab Sci.* 2021;3:100085. doi:10.1016/j.endmts.2021.100085.
 11. Ashraf S, Nabi M, Rasool SUA, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019;20:25. doi:10.1186/s43042-019-0031-4.
 12. Usadi R, Fritz M. *Global Library of Women's Medicine.* 2008. doi:10.3843/GLOWM.10337.
 13. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for female infertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:676133. doi:10.3389/fendo.2021.676133.
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
 15. Abdalla MYAA, Abdel Rahman MS, Abu Elfotouh NA. Clomiphene citrate versus letrozole for induction of ovulation in infertile women having polycystic ovarian syndrome (randomized controlled trial). *J Womens Health Care Issues.* 2021;4:9. doi:10.31579/2642-9756/085.
 16. Al-Obaidi MT, Ali ZH, Al-Saadi WI, Al-Wasiti EAR, Al-Aubaidy H. Impact of letrozole versus clomiphene citrate on endometrial receptivity in Iraqi women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44:5. doi:10.1111/jcpt.12831.
 17. Al-Thwaynee SA, Abdul Jaleel Swadi A. Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial. *J Med Life.* 2023;16:5.
 18. Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2017;32:8. doi:10.1093/humrep/dex227.

19. Ashfaq AS, Tahseen H, Noreen Z, Alam N. Clomiphene citrate vs letrozole in PCOS patients for ovulation induction. *Pak J Med Health Sci.* 2018;12:2.
20. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res.* 2006;34:3. doi:10.1177/147323000603400109.
21. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;152(3):5. doi:10.1002/ijgo.13375.
22. Basarakod SS, Bharadwaj M, Raj PV, N C. The effect of letrozole vs clomiphene citrate for ovulation induction in patients of infertility with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2023;4. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20232936.
23. Bayar Ü, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2006;86:2. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.04.026.
24. Begum MR, et al. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(3):4. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.044.
25. Behnoud N, Farzaneh F, Ershadi S. The effect of clomiphene citrate versus letrozole on pregnancy rate in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Crescent J Med Biol Sci.* 2019;6(3):5.
26. Chakravorty R, Athwal A, Sur D, Saha R. A prospective, randomized trial comparing the effects of letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation and pregnancy rate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Sci Res.* 2017;3(2):93-7. doi:10.4103/fsr.fsr_10_17.
27. Dehbashi S, Dehbashi S, Kazerooni T, Robati M, Alborzi S, Parsanezhad ME, et al. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rate in patients with polycystic ovary syndrome. *Iran J Med Sci.* 2009;34(1):23-8.

28. Ghahiri A, Mogharehabed N, Mamourian M. Letrozole as the first-line treatment of infertile women with polycystic ovarian syndrome compared with clomiphene citrate: a clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2016;5:3. doi:10.4103/2277-9175.175237.
29. Hasnat F, Ferdousi MA, Hasan MM, Islam MT. The quest for better outcomes: a randomized controlled trial comparing letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome-related infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2023;12(12):3458-63. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20233618.
30. Hegde, R.; Maitra, C. Comparison of the Role of Letrozole & Clomiphene Citrate as a First- Line Ovulation Induction Drug in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, fev. 2020;12-15. DOI: 10.18231/ j.ijogr.2020.003.
31. Hendawy SF, Samaha HE, Elkholy MF. Letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing intrauterine insemination. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2011;5:11-6. doi:10.4137/CMRH.S6598.
32. Hussain NHN, Ismail M, Mohd Zain M, Yeu PC, Ramli R, Wan Mohammad WMZ. Randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS): a Malaysian experience. *Open J Obstet Gynecol.* 2013;3:11-7. doi:10.4236/ojog.2013.35A2003.
33. Hussein Z, Al-Obaidi MT, Al-Saadi WI, Selman MO. Comparison of the effect of clomiphene citrate and letrozole on the endometrial parameters of PCOS women. *J Pharm Sci Res.* 2017;9(10):2291-5.
34. Ilangoan S. A comparative study of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2024;13(8):1999-2003. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20241954.

35. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: a prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(3):262-5. doi:10.4103/0974-1208.106338.
36. Khakwani M, Parveen R, Yousaf S, Tareen A. Efficacy of letrozole versus clomiphene citrate on ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome. *Pak J Med Sci.* 2022;38(5):1155-8. doi:10.12669/pjms.38.5.5565.
37. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-29. doi:10.1056/NEJMoa1313517.
38. Mohamed SA, El-Din Hussien H, El-Desouky EA. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Al-Azhar Med J.* 2020;49(1):209-18. doi:10.12816/amj.2020.67551.
39. Nambiar SS. Clomiphene citrate versus letrozole for ovulation induction in PCOS: a comparative study. *J South Asian Feder Obstet Gynaecol.* 2019;11(5):384-9. doi:10.5005/jp-journals-10006-1631.
40. Nazmashamim LK, Basavaradder VK Suresh. Clomiphene citrate vs letrozole for ovulation induction in subfertile women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *New Indian J OBGYN.* 2021;9(1):26-30. doi:10.21276/obgyn.2022.9.1.6.
41. Ray PB, Ray A, Chakraborti PS. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(4):873-7.
42. Roy KK, Baruah J, Singla S, Sharma JB, Singh N, Jain SK, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(1):20-5. doi:10.4103/0974-1208.97789.

43. Sharief M, Nafee NR. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(11):1149-52.
44. Wang L, Wen X, Lv S, Zhao J, Yang T, Yang XF. Comparison of endometrial receptivity of clomiphene citrate versus letrozole in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(8):1-4. doi:10.1080/09513590.2019.1612358.
45. Wang L, Lv S, Li F, Bai E, Yang XF. Letrozole versus clomiphene citrate and natural cycle: endometrial receptivity during implantation window in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:532692. doi:10.3389/fendo.2020.532692.
46. Wasim T, Nasrin T, Zunair J, Irshad S. Efficacy of letrozole vs clomiphene citrate for induction of ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Pak J Med Sci.* 2024;40(1):78-83. doi:10.12669/pjms.40.1.7971.
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
48. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [computer program]. Version 5.4. London: The Cochrane Collaboration; 2020. Available from: <https://training.cochrane.org>