

Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura

Updates on pharmacological treatments for infertility in women diagnosed with polycystic ovary syndrome: a literature review

Luiza Cáceres Salles¹, Maria Luisa Mendes Matarazzo Ribeiro¹, Laudislina Colodetti²

Descritores

Tratamento farmacológico; Síndrome dos ovários policísticos; Infertilidade; Indução de ovulação; Metformina; Letrozol; citrato de clomifeno

Keywords

Pharmacological treatment; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Ovulation induction; Metformin; Letrozole; Clomiphene citrate

Submetido:

27/04/2021

Aceito:

13/09/2021

1. Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG, Brasil.

2. Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Luiza Cáceres Salles
Rua Líbano, 66, Itapoã, 31710-030,
Belo Horizonte, MG, Brasil
luizacsalles@hotmail.com

Como citar:

Salles LC, Ribeiro ML, Colodetti L. Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura. Femina. 2021;49(10):636-40.

RESUMO

Objetivo: Abordar atualizações referentes à terapia medicamentosa para indução da ovulação nas mulheres diagnosticadas com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Métodos:** Revisão de literatura por meio de levantamento bibliográfico do período de 1975 a 2021, nas bases eletrônicas PubMed, SciELO e MedLine, complementado pela Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da SOP de 2018 e pelo manual da Febrasgo para SOP. Sete descritores que atendessem à finalidade da pesquisa foram utilizados. **Resultados:** A literatura aponta atualmente algumas drogas como opção na terapêutica para a indução de ovulação, como metformina, letrozol e citrato de clomifeno, evidenciando que o uso de letrozol isolado e em associação com a metformina apresentaram melhores taxas de ovulação, 71,5% e 75,4%, respectivamente. **Conclusão:** O uso do letrozol isolado ou combinado com a metformina apresentou os melhores resultados nas taxas de gravidez e ovulação, todavia o tratamento para indução ovulatória deve ser individualizado.

ABSTRACT

Objective: To address updates of medicinal therapy for ovulation induction in women diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** Reviewing Literature through a bibliographic survey from 1975 to 2021, on the electronic databases PubMed, SciELO and MedLine, complemented by the International Evidence-Based Guideline for the Evaluation and Management of PCOS 2018 and the Febrasgo guide for PCOS. Seven descriptors that matched to the purpose of the research were applied. **Results:** Some drugs are currently indicated in the literature as an option for ovulation induction therapy, such as: metformin, letrozole and clomiphene citrate, showing that the use of letrozole alone and in association with metformin had better ovulation rates, 71.5% and 75.4%, respectively. **Conclusion:** The use of letrozole alone or

combined with metformin showed the best results in pregnancy and ovulation rates, however, treatment for ovulatory induction must be individualized.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada um distúrbio hormonal que está associado a uma alteração anatômica dos ovários, cursando com hiperandrogenia deles, além da produção e secreção aumentadas de androgênios.⁽¹⁾ Devido às alterações hormonais, essa síndrome cursa com alguns sinais e sintomas como irregularidade menstrual, infertilidade, hirsutismo, acne e/ou alopecia.⁽²⁾ A prevalência da SOP tem grande variabilidade, podendo englobar de 2,2% a 26% das mulheres em idade reprodutiva.⁽³⁾ O diagnóstico da SOP é baseado nos critérios de Rotterdam, estabelecidos em 2004. Entre os critérios definidos para diagnóstico da síndrome estão os sinais de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual/anovulação e morfologia policística dos ovários comprovada por ultrassonografia. Para que a paciente tenha o diagnóstico de SOP, é necessário que ela manifeste pelo menos dois dos três critérios citados.^(4,5)

A SOP é a causa mais frequente de infertilidade por anovulação, provocada por um defeito no desenvolvimento dos folículos ovarianos.^(6,7) A infertilidade na mulher com SOP é explicada por meio do seu processo de ovogênese, que se difere daquele de uma mulher fértil com ciclos normais.⁽⁷⁻⁹⁾

A fisiopatologia da SOP ainda não é muito clara, mas envolve alguns pontos principais. No nível do eixo hipotálamo-hipófise, pacientes com a síndrome apresentam anormalidades na secreção de gonadotrofina, acarretando aumento da liberação hipofisária de hormônio luteinizante (LH), o que resulta em um aumento da relação entre LH/FSH (hormônio folículo-estimulante).⁽¹⁰⁾ O LH induz a secreção de androgênios pelas células da teca ovariana. O hormônio FSH, além de atuar no desenvolvimento folicular, estimula a aromatização de androgênios em estrogênio pelas células da granulosa.⁽¹¹⁾ Nas mulheres com a síndrome, os níveis séricos de FSH são discretamente mais baixos durante a fase folicular; com isso, a aromatização é insuficiente e a maturação final, que depende desse hormônio, é afetada.⁽¹²⁾

Além disso, a hiperinsulinemia consequente à resistência periférica causa impacto sobre a foliculogênese ovariana. O excesso de insulina nos ovários age sinergicamente com o LH, estimulando ainda mais as células da teca a produzirem androgênios, podendo levar à supressão da produção hepática da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG), favorecendo o quadro de hiperandrogenismo.^(7,13,14) Esse quadro altera a relação de regulação dos hormônios na mulher, ocasionando aumento de estrogênio, irregularidade menstrual e infertilidade.⁽¹⁵⁾

De acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), não há na literatura evidências suficientes acerca de um tratamen-

to ideal da infertilidade na SOP. Por isso, a abordagem pelo ginecologista deve ser feita de forma individualizada e baseada nas melhores evidências possíveis.⁽¹⁶⁾ Sabe-se que a infertilidade influencia negativamente no bem-estar emocional e na qualidade de vida das mulheres com a síndrome e, em razão disso, a terapêutica envolvendo esse quadro têm sido alvo de diversos estudos. Assim sendo, o objetivo deste estudo é abordar atualizações referentes à terapia medicamentosa para indução da ovulação nas mulheres diagnosticadas com SOP a partir de uma revisão narrativa de estudos realizados no período de 1975 a 2021.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura a partir do levantamento bibliográfico das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e MedLine, complementados ainda pela Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos de 2018 (*2018's International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*) e pelo manual da Febrasgo para SOP (Série Orientações e Recomendações Febrasgo: Síndrome dos Ovários Policísticos). As palavras-chave utilizadas foram: "síndrome dos ovários policísticos", "SOP", "infertilidade", "metformina", "letrozol", "citrato de clomifeno", "ovulação" e suas correspondentes em inglês: "polycystic ovary syndrome", "PCOS", "infertility", "metformin", "letrozole", "clomiphene citrate", "ovulation". Foram utilizados também alguns conectivos como "e", correspondente ao "and" no inglês, para criar combinações entre os descritores.

Na busca, foram encontrados 86 artigos. Após a leitura do título, resumo e palavras-chave, e baseando-se nos critérios de inclusão e de exclusão, 49 estudos foram descartados. Assim sendo, 37 artigos foram utilizados. Além disso, foram incluídas diretrizes relevantes, como a Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos de 2018 e o manual da Febrasgo para SOP (Série Orientações e Recomendações Febrasgo: Síndrome dos Ovários Policísticos).

Foram usados como critérios de inclusão: referências bibliográficas em inglês, espanhol e português; estudos que abordassem a temática investigada e revisões de literatura no título, no resumo ou nas palavras-chave. Os critérios de exclusão foram: artigos que abordassem exclusivamente a terapêutica não farmacológica e relatos de caso.

RESULTADOS

A seguir apresentaremos as principais drogas indutoras de ovulação encontradas nesta pesquisa, sem a finalidade de esgotar a discussão, considerando a amplitude e a complexidade requeridas pela temática abordada.

Metformina

A metformina (MTF) – biguanida N, N'dimetil-biguanida – é um medicamento administrado por via oral, amplamente utilizado no tratamento do *diabetes mellitus* do tipo 2. Essa droga atua aumentando a sensibilidade insulínica nos tecidos, principalmente nos músculos, diminuindo a sua concentração plasmática e a neoglicogênese hepática.⁽¹⁷⁾ Devido à sua ação nos receptores insulínicos e, assim, na diminuição nos níveis de androgênios circulantes, a MTF tem se mostrado eficiente no que diz respeito à melhora da ovulação e, por consequência, ao aumento da chance de gravidez nas mulheres com resistência à insulina e SOP.⁽¹⁸⁾ Por se tratar de uma droga de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, como vômitos, náuseas e diarreias, a MTF tem sido uma das principais drogas de escolha no tratamento de fertilidade da SOP.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Por outro lado, a terapia para indução de ovulação realizada com a MTF é de longa duração, feita com doses diárias de 1,5 g da droga durante três meses.⁽²²⁾

Citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno (CC) foi a primeira medicação a ser estudada para o tratamento de infertilidade e por muito tempo foi utilizada como droga de escolha na indução de ovulação das mulheres com SOP. Essa droga possui uma estrutura semelhante à do estrogênio e, por isso, se liga aos receptores estrogênicos. Dessa forma, o CC torna o eixo hipotálamo-hipófise insensível à retroalimentação negativa do estrogênio, o que vai gerar um aumento na produção de hormônio liberador de gonadotrofina e, consequentemente, nos níveis circulantes de LH e FSH, induzindo, assim, a ovulação.⁽²³⁾ A terapia com o CC é administrada em uma dosagem que varia de 50 a 150 mg/dia, durante cinco dias, e tem seu início entre o segundo e o quinto dia do ciclo. Existem alguns casos em que a paciente apresenta resistência ao CC, caracterizada quando ainda há ausência de resposta folicular,⁽²⁴⁾ mesmo depois de três ciclos de indução medicamentosa, com administração da dosagem máxima da droga (150 mg/dia). Apesar de essa droga apresentar até os dias de hoje boa eficácia no tratamento da fertilidade e configurar uma droga de administração via oral, de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, ela possui algumas desvantagens.^(20,25) Alguns dos possíveis riscos da terapêutica com CC são a ocorrência de gestação múltipla, sendo mais frequente a incidência de gêmeos do que de trigêmeos, ou ainda os efeitos antiestrogênicos do CC ao endométrio e no muco cervical, que diminuem as taxas de gravidez.⁽²⁶⁾ Nesse sentido, a fim de diminuir os riscos da terapêutica com o CC, faz-se necessário o monitoramento com ultrassom, durante todo o tratamento, para verificar, por exemplo, casos que revelem uma resposta ovariana exagerada.⁽²⁷⁾

Letrozol

O letrozol (LE) é uma droga que atua como inibidor da aromatase, isto é, inibe a conversão de androstenediona

em estrona e de testosterona em estradiol. Devido a esse mecanismo, o LE impede a biossíntese de estrogênio e, assim, reduz o *feedback* negativo desse hormônio sobre a adeno-hipófise, aumentando a liberação de FSH.⁽²³⁾ O LE, diferentemente do CC, não causa tantos efeitos no endométrio ou muco cervical e, além disso, possui menor risco de desenvolvimento multifolicular, pois o seu uso não inibe os receptores de estrogênio hipotalâmicos.^(23,27) Em geral, a terapêutica com LE é feita nos dias 3 a 7 do ciclo menstrual, em doses diárias de 2,5 a 7,5 mg via oral.⁽²⁸⁾

O tratamento farmacológico

Até o consenso de 2008, proposto pelas sociedades europeia (*European Society of Human Reproduction and Embryology* – ESHRE) e americana (*American Society for Reproductive Medicine* – ASRM) de reprodução, o uso de CC era a primeira opção de tratamento para a indução da ovulação. Utilizando ainda como base esse consenso, a recomendação era de que o uso da MTF fosse restrito para as mulheres com intolerância à glicose.^(20,29) Apesar disso, de acordo com a Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos de 2018, não foi determinada uma droga de primeira escolha, mas foram identificadas algumas circunstâncias nas quais uma droga teria mostrado maiores benefícios em relação a outra e vice-versa.^(21,30) Um parâmetro que é levado em conta ao escolher o CC ou a MTF é o índice de massa corporal (IMC). Para gestantes com IMC > 30 kg/m², o CC se mostrou mais eficaz em relação a taxa de nascidos vivos, taxa de gravidez e taxa de ovulação. Por outro lado, para gestantes com IMC < 30 kg/m², a MTF teve resultados mais significativos nas taxas de gravidez.^(21,30)

Metformina em associação com citrato de clomifeno

Comparando um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática, foi observado que houve melhora significativa nas taxas de ovulação e nas taxas de gravidez quando o uso da MTF estava associado ao uso do CC, independentemente do IMC.^(21,30,31) Além disso, de acordo com o estudo de Kar e Sanchita,⁽³²⁾ a taxa de ovulação com a MTF combinada com o CC foi de 83,3%, que é significativamente maior do que somente com a taxa da MTF (56,2%) e o CC isolado (62,5%). Porém, a taxa de gravidez com o uso concomitante dos medicamentos foi menor (50%) do que aquela com o uso de MTF isolada (54,2%).⁽³²⁾ A associação de MTF com CC é benéfica e pode ser usada como tratamento de primeira linha em mulheres obesas anovulatórias com SOP, pois é mais eficaz do que a terapia isolada de ambos os medicamentos.⁽³³⁾

Letrozol vs. citrato de clomifeno

Em um estudo randomizado, 268 pacientes com a síndrome anovulatória foram divididas na mesma propor-

ção em quatro grupos e com o esquema terapêutico de CC isolado, CC associado a MTF, LE isolado e LE associado a MTF por três ciclos contínuos ou até a concepção. A taxa de ovulação com LE foi de 71,5%, significativamente maior do que a de CC (49,7%).⁽³⁴⁾

Letrozol em associação com a metformina vs. letrozol

A taxa de ovulação com LE associado a MTF foi de 75,4%, em comparação com a taxa de LE isolado, que foi de 71,5%. No entanto, a terapia combinada resultou em uma taxa de aborto mais alta (21,1% vs. 12,9%). Diante dos resultados, é correto afirmar que os grupos que utilizaram LE, de forma isolada ou combinada, alcançaram a maior taxa de ovulação.⁽³⁴⁾

Letrozol vs. letrozol em associação com citrato de clomifeno

Em um ensaio clínico randomizado, 70 pacientes foram alocadas – metade destinada à terapia isolada de letrozol e a outra com esquema terapêutico de letrozol e CC. As mulheres com terapia combinada tiveram uma taxa de ovulação estaticamente maior (77%) em comparação com aquelas com LE isolado (43%).⁽³⁵⁾

Metformina em associação com letrozol vs. citrato de clomifeno em associação com metformina

Segundo um estudo randomizado cego único, foram alocadas 100 pacientes com SOP resistentes ao CC. As mulheres foram divididas igual e aleatoriamente para um grupo de MTF e LE (n = 50) e um grupo de CC e MTF (n = 50). Os resultados revelaram que a combinação de MTF e LE resultou em taxas de gravidez química (8%) e clínica (8,3%) mais altas, quando comparadas com as taxas na associação de MTF e CC, com taxa de gravidez química de 4% e clínica de 2%.⁽³⁶⁾ Ademais, uma metanálise de 2017 comparou a terapia entre CC e MTF com LE e MTF em relação à taxa de nascidos vivos (p = 0,04). De acordo com o estudo, a terapia combinada de LE e MTF se mostrou mais eficaz.⁽³⁷⁾

CONCLUSÃO

O tratamento para indução da ovulação em mulheres com SOP possui algumas opções farmacológicas. Os trabalhos evidenciados neste artigo mostraram melhores resultados nas taxas de gravidez e de ovulação com o uso de LE, tanto em sua forma isolada quanto associado a MTF. Assim sendo, a opção terapêutica combinada se mostrou ainda mais eficaz. Contudo, outros esquemas terapêuticos que se mostraram menos eficientes também podem ser considerados, como CC, MTF e a associação de MTF com CC. Esses, apesar de menos eficazes, ainda obtiveram resultados superiores quando comparados ao uso de placebo ou nenhum tratamento. Desse modo, conclui-se que o tratamento deve ser individualizado, respeitan-

do as características e demandas de cada paciente. De acordo com a Febrasgo, além dos indutores de ovulação, existem fármacos adjuvantes no manejo da infertilidade, como a vitamina D, corticosteroides, estereoisômeros do inositol, N-acetilcisteína e coenzima Q10. Apesar da existência dessas drogas, a prescrição delas como tratamento de primeira linha não é defendida devido às evidências científicas limitadas. No entanto, é correto afirmar que os fármacos adjuvantes citados contribuem positivamente para a melhora da ovulação.

REFERÊNCIAS

1. Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
2. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JL, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams [Internet]. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH/Artmed; 2014 [cited 2021 Mar 9]. Available from: https://www.academia.edu/42655057/Ginecologia_de_Williams_Hoffman_2_ed
3. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(2):544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399
4. Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2015;103(3):605-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.019
5. Soares DO, Hashimoto DS, Borburema NS, Ker MG, Machado AZ, Souza JH. Indicação de metformina em pacientes anovulatórias. Braz J Surg Clin Res [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 12];14(1):38-42. Available from: <http://www.repositorio.ufof.br/handle/123456789/6601>
6. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. BMJ. 2007;335(7621):663-6. doi:10.1136/bmj.39335.462303.80
7. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed). 2014;6:104-91. doi: 10.2741/e695
8. Peters H, Byskov AG, Himelstein-Braw R, Faber M. Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. J Reprod Fertil. 1975;45(3):559-66. doi: 10.1530/jrf.0.0450559
9. Fortune JE, Cushman RA, Wahl CM, Kito S. The primordial to primary follicle transition. Mol Cell Endocrinol. 2000;163(1-2):53-60. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00240-3
10. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(7):2248-56. doi: 10.1210/jcem.82.7.4105
11. Pan JX, Zhang JY, Ke ZH, Wang FF, Barry JA, Hardiman PJ, et al. Androgens as double-edged swords: induction and suppression of follicular development. Hormones (Athens). 2015;14(2):190-200. doi: 10.14310/horm.2002.1580
12. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. Front Horm Res. 2013;40:22-71. doi: 10.1159/000341679
13. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(12):3788-90. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530637
14. Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24 Suppl 2:S71-3. doi: 10.1038/sj.ijo.0801282
15. Moura HH, Costa DL, Begatin E, Sodré CT, Manela-Azulay M. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. An Bras Dermatol. 2011;86(1):111-9. doi: 10.1590/S0365-05962011000100015

16. Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
17. Arie WM, Fonseca AM, Bagmoli VR, Fassolas G, Baracat EC. Síndrome de ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *Femina* [Internet]. 2009 [cited 2021 Mar 9];37(11):585-602. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2009/v37n11/a002.pdf>
18. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559
19. Bhering NB, Aquino ML, Kozuch A, Silva CA, Silva IT, Arantes IM, et al. Comparação da eficácia dos medicamentos para indução de ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico resistentes ao citrato de clomifeno. *Braz J Health Rev*. 2020;3(4):10826-42. doi: 10.34119/bjhrv3n4-340
20. Santana LF, Ferriani RA, Sá MF, Reis RM. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(4):201-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000400008>.
21. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [Internet]. Melbourne: Monash University; 2018 [cited 2021 Mar 10]. Available from: https://www.monash.edu/___data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
22. Motta EL, Domingues TS, Soares Júnior JM. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(3):99-101. doi: 10.1590/S0100-72032012000300001
23. Otoy Chaves F, León Quirós S, Rodríguez Morera M. Manejo de infertilidad por anovulación en síndrome de ovario poliúístico. *Rev Méd Sinerg*. 2021;6(2):e642. doi: 10.31434/rms.v6i2.642
24. Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. p. 88-103.
25. Borges E Jr, Farah LM, Cortezzi SS. Reprodução humana assistida – promoção da saúde. São Paulo: Atheneu; 2011.
26. Kafy S, Tulandi T. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(3):248-52. doi: 10.1097/GCO.0b013e3280c60c9a
27. Mascarenhas M, Balen AH. Treatment update for anovulation and subfertility in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;12:53-8. doi: 10.1016/j.coemr.2020.03.003
28. Pritts AE. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(4):289-94. doi: 10.1097/GCO.0b013e32833beebf
29. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77. doi: 10.1093/humrep/dem426
30. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):137-52. doi: 10.1002/14651858.CD003053
31. Maged AM, Elsayah H, Abdelhafez A, Bakry A, Mostafa WA. The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(8):635-8. doi: 10.3109/09513590.2015.1037269
32. Kar S, Sanchita S. Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(4):197-201. doi: 10.4103/0974-1208.170373
33. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(9):95. doi: 10.3390/medsci7090095
34. Liu C, Feng G, Huang W, Wang Q, Yang S, Tan J, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):872-6. doi: 10.1080/09513590.2017.1332174
35. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019;111(3):571-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.030
36. Davar R, Javedani M, Fallahzadeh MH. Metformin-letrozole in comparison with Metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistance PCOS patients undergoing IUI. *Iran J Reprod Med*. 2011;9(1):31-6.
37. Yu Y, Fang L, Zhang R, He J, Xiong Y, Guo X, et al. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):3812. doi: 10.1038/s41598-017-03803-9