Síndrome dos ovários policísticos: particularidades no manejo da infertilidade

Bruno Ramalho de Carvalho[1]

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é responsável por cerca de 80% dos casos de infertilidade anovulatória. Não há na literatura evidências suficientes para a definição do tratamento ideal da infertilidade na SOP, mas repete-se 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 *drilling* ovariano laparoscópico. Este texto pretende reunir informações atuais sobre o manejo da infertilidade em mulheres com SOP e, dessa forma, permitir ao ginecologista a escolha da melhor abordagem, de forma individualizada e baseada nas melhores evidências disponíveis.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns na fase reprodutiva. Com prevalência de 5% a 10%, estima-se que responda por cerca de 80% dos casos de infertilidade anovulatória,[1] cujo tratamento deve contemplar mudanças no estilo de vida, podendo incluir indução farmacológica da ovulação e, em casos selecionados, técnicas de reprodução assistida e *drilling* ovariano laparoscópico. A escolha da estratégia terapêutica deve ser individualizada e levar em conta fatores como obesidade, tabagismo, hiperandrogenismo, idade e existência de outras causas de infertilidade, além da sua duração.[1,2]

EXAMES COMPLEMENTARES NO DIAGNÓSTICO DA INFERTILIDADE ANOVULATÓRIA

O diagnóstico da anovulação deve ser eminentemente clínico, baseado no histórico menstrual (amenorreia ou oligomenorreia). Excepcionalmente, pode ser complementado pela dosagem sérica da progesterona ou por exame ultrassonográfico transvaginal seriado.[2] Uma vez identificada a disfunção ovulatória, a anamnese detalhada e o exame físico serão fundamentais para o diagnóstico diferencial, excluindo doenças como hipotireoidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita não clássica, falência ovariana e tumores produtores de androgênios.[2]

Prevendo-se a necessidade de indução farmacológica da ovulação, é necessária a pesquisa de fatores masculinos, uterinos ou tubários que possam redefinir a abordagem; a mínima propedêutica deve incluir espermograma e histerossalpingografia.[2]

Descritores

Anovulação; Infertilidade; Fármacos para fertilidade; Citrato de clomifeno; Inibidores da aromatase; Gonadotrofinas; Fertilização *in vitro*

Como citar?
Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. Sao Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 8. p. 88-103. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

1. Bruno Ramalho – Reprodução Humana, Brasília, DF, Brasil.

MUDANÇAS DO ESTILO DE VIDA

Recomenda-se que fatores como glicemia, peso, pressão arterial, além de aspectos como tabagismo, consumo de álcool, hábitos dietéticos, prática de exercícios, qualidade do sono e saúde mental, emocional e sexual, sejam valorizados em mulheres com SOP, para melhores resultados reprodutivos e obstétricos.[3] Nesse contexto, mudanças do estilo de vida costumam ser recomendadas antes da concepção[4,5] ou da indução farmacológica da ovulação,[1] principalmente para as mulheres obesas ou com sobrepeso.[4]

O racional para a recomendação de mudanças do estilo de vida às mulheres obesas inférteis com SOP encontra-se na hipótese de que a perda de peso é capaz de melhorar perfis hormonais e aumentar as chances de ovulação.[6,7] Sugere-se que a diminuição do peso em 5% a 7% pode restaurar a regularidade menstrual, melhorar a resposta a indutores de ovulação e restituir a fertilidade.[8]

Embora não se possa afirmar categoricamente que a obesidade sozinha diminua as chances de gravidez, mulheres obesas parecem responder menos à estimulação ovariana. Além disso, a fisiologia da gravidez implica aumento da resistência à insulina, e as mulheres obesas com SOP têm risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes gestacional e suas complicações.[5]

A literatura sugere, ainda, a cirurgia bariátrica como opção terapêutica às mulheres com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m^2, com melhorias em marcadores da SOP como anovulação, hirsutismo, alterações hormonais, resistência à insulina e desejo sexual.[9] A decisão por sua indicação deve passar pela avaliação das complicações possíveis (estados disabsortivos, problemas emocionais e transtornos alimentares) e suas possíveis repercussões sobre uma futura gravidez.[5]

Na mesma linha de raciocínio, pequenos estudos atribuem aos exercícios físicos melhora da resistência à insulina e possível eficácia no manejo das alterações metabólicas relacionadas à função reprodutiva na SOP, mesmo quando não ocorre a perda de peso.[10-12] Também em pequenos estudos, as dietas hipocalóricas ou com baixo índice glicêmico, sozinhas ou combinadas a exercícios físicos, têm sido consideradas eficazes para a melhora da sensibilidade à insulina em mulheres com SOP obesas ou com sobrepeso; [13-15] por analogia, podem propiciar melhora da função reprodutiva.

Embora se observem melhorias da função ovulatória com intervenções no estilo de vida, a baixa consistência das evidências da existência de benefício real é ponto pacífico entre os documentos de consenso.[5] Assim, embora as mudanças do estilo de vida sejam pré-requisito para a indicação de intervenções que visem à indução da ovulação em mulheres com SOP, o tempo necessário para atingir as melhorias desejadas não deve impor grande adiamento de uma eventual indução medicamentosa da ovulação ou tratamento de maior complexidade, para que o envelhecimento ovariano não comprometa as chances de concepção.

Na ausência de sobrepeso ou obesidade, ou em mulheres com 35 ou mais anos de idade, as mudanças do estilo de vida podem ser aplicadas paralelamente às outras formas de abordagem. Exceções são as pacientes obesas mórbidas, para as quais a indução da ovulação deve ser desencorajada até que a perda de peso tenha ocorrido, por intervenções na dieta, exercícios físicos, cirurgia bariátrica ou outros meios apropriados.[5]

INDUÇÃO FARMACOLÓGICA DA OVULAÇÃO

Assumindo-se a anovulação como a causa da infertilidade na SOP, a indução da ovulação para o coito programado é considerada como primeira linha de abordagem. Para tanto, são comumente utilizadas drogas antiestrogênicas, inibidores da aromatase ou gonadotrofinas, podendo-se combinar a eles, em casos selecionados, drogas adjuvantes. Cabe dizer que o risco de gravidez múltipla aumenta com o uso dos indutores de ovulação e, portanto, considera-se o monitoramento ultrassonográfico da resposta como um ponto importante para a boa prática clínica.[3]

DROGAS ANTIESTROGÊNICAS

Convencionalmente, a indução da ovulação é realizada pela administração oral do citrato de clomifeno, iniciado entre o segundo e o quinto dia do fluxo menstrual espontâneo ou induzido,[2] ou a qualquer tempo, se constatados ausência de dominância folicular e endométrio fino.

O tratamento costuma ser realizado da seguinte forma: (1) inicia-se a administração do citrato de clomifeno na dose de 50 mg por dia por cinco dias; (2) realiza-se ultrassonografia transvaginal entre os dias 11 e 14 do ciclo; (3) constatada resposta ovariana, orienta-se o coito regular, diário ou em dias alternados, a partir do 10º dia do ciclo e até o dia seguinte ao previsto para a ocorrência da ovulação. Ao se observar a existência de folículo dominante pré-ovulatório (diâmetro médio ≥ 17 mm), é facultativo o desencadeamento farmacológico da ovulação pela administração de 5.000 UI de gonadotrofina coriônica altamente purificada ou 250 mcg de gonadotrofina coriônica recombinante; a ruptura folicular deve acontecer em torno de 38 horas após essa aplicação (Figura 1). Na ausência de resposta folicular, inicia-se imediatamente o protocolo *stair-step*, pela administração do citrato de clomifeno, na dose de 100 mg por dia por mais cinco dias; repete-se a ultrassonografia transvaginal depois de uma semana e, constatada resposta

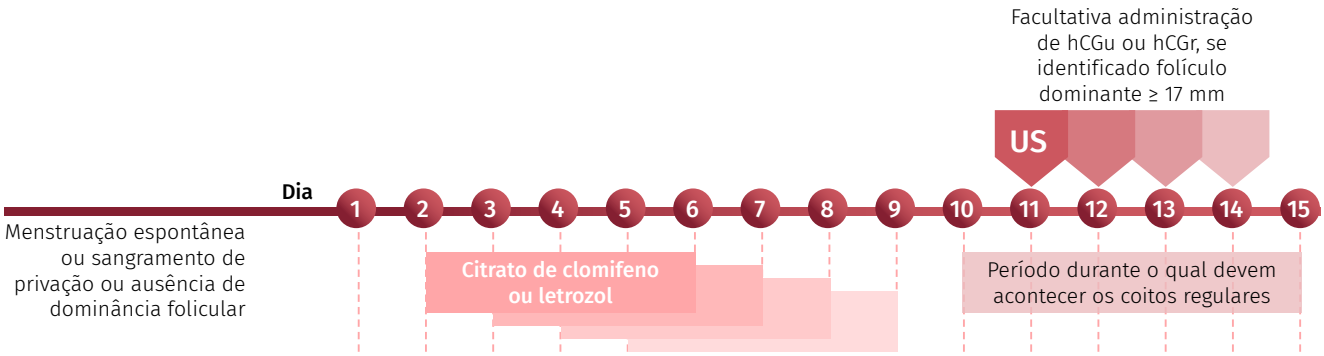

Figura 1. (1) Entre o 2º e o 5º dia após o início do fluxo menstrual espontâneo ou induzido por um progestagênio, ou se for constatada ausência de dominância folicular, inicia-se a administração do citrato de clomifeno, na dose de 50 a 150 mg/dia, ou do letrozol, na dose de 2,5 a 7,5 mg/dia, por 5 dias; (2) realiza-se ultrassonografia transvaginal entre os dias 11 e 14 do ciclo; (3) constatada resposta ovariana, orienta-se o coito regular, diário ou em dias alternados, a partir do 10º dia do ciclo e até o dia seguinte ao previsto para a ocorrência da ovulação. Ao se observar a existência de folículo dominante pré-ovulatório (diâmetro médio ≥ 17 mm), é facultativo o desencadeamento farmacológico da ovulação pela administração de 5.000 UI de gonadotrofina coriônica altamente purificada (hCGu) ou 250 mg de gonadotrofina coriônica recombinante (hCGr)

ovariana, orienta-se o coito; constatada nova ausência de resposta folicular, inicia-se imediatamente a administração do citrato de clomifeno, na dose de 150 mg por dia por mais cinco dias; repete-se a ultrassonografia transvaginal depois de uma semana.[16] A ausência de resposta folicular à dose máxima de 150 mg por dia caracteriza resistência ao indutor.

Espera-se que cerca de metade das mulheres ovule em resposta à dose de 50 mg por dia e que a dose máxima recomendada de 150 mg por dia desencadeie a ovulação em cerca de 80% das mulheres;[2,17] a gravidez clínica ocorre em aproximadamente 35% dos casos.[18]

É preciso registrar que o tamoxifeno parece ser tão eficaz quanto o citrato de clomifeno para a indução da ovulação,[19] embora a indicação não conste em bula; pode ser uma alternativa interessante para mulheres que não toleram o citrato de clomifeno ou para aquelas resistentes a ele.[1]

INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores de aromatase tendem a assumir a posição de primeira escolha na indução da ovulação em tratamentos de baixa complexidade, embora a indicação não conste em bula.[3] O 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[17,20,21] 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. Não se identificaram diferenças significativas nas taxas de hiperestimulação ovariana, gravidez múltipla e perdas gestacionais.

A dose diária pode variar de 2,5 a 7,5 mg, mas espera-se ovulação em cerca de 70% das mulheres em resposta ao tratamento com 5 mg por dia[22] em protocolo semelhante ao utilizado para o citrato de clomifeno (Figura 1).

GONADOTROFINAS

As gonadotrofinas podem ser utilizadas na SOP, principalmente quando há resistência a outros indutores ou quando a indução convencional prévia não tenha resultado em gravidez.[5] Recomendam-se doses iniciais de FSH de 50 UI por dia a 75 UI por dia; na ausência de resposta após 14 dias, preconiza-se regime *step-up*, com aumento da dose diária em 12,5 a 37,5 UI e, depois, a cada sete dias.[23] Essa abordagem de aumento gradual da dose inicial baixa pode levar a ciclos estendidos de tratamento, de até 35 dias, mas leva a risco menor de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana.[5]

FÁRMACOS ADJUVANTES NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Em protocolos individualizados, principalmente quando há resistência aos indutores de ovulação, pode-se considerar a utilização de fármacos adjuvantes, com destaque para sensibilizadores da insulina, corticosteroides, estereoisômeros do inositol, vitamina D, N-acetilcisteína e coenzima Q10. Cabe destacar, entretanto, que as evi-

dências sobre os benefícios são limitadas e não sustentam a prescrição como rotina.

Metformina

Embora sejam frágeis as evidências, a metformina sozinha pode melhorar os resultados reprodutivos de mulheres com SOP quando comparada a placebo, mas não quando comparada aos indutores de ovulação sozinhos.[5] Evidências mais consistentes sustentam a combinação da metformina aos indutores, com aumento das taxas de ovulação e gravidez clínica, mas sem melhora significativa das taxas de nascidos vivos em mulheres com SOP.[3,5,19,24]

Tiazolidinedionas

Na metanálise de Balen *et al.*,[5] apenas pequenos estudos sobre o uso da rosiglitazona e da pioglitazona contemplaram os critérios de inclusão e somente um estudo com a rosiglitazona permitiu avaliação da ocorrência de ovulação como desfecho. Embora tenha sido observado naquele estudo aumento significativo da frequência ovulatória após o tratamento com drogas sensibilizadoras de insulina, ele foi maior com a metformina do que com a rosiglitazona, e a combinação de ambas as drogas não foi mais eficaz.

Corticosteroides

Merecem destaque dois grandes ensaios que avaliaram pacientes anovulatórios resistentes ao citrato de clomifeno, com níveis normais de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), e demonstraram taxas muito superiores de ovulação e gravidez a partir da associação da dexametasona na dose de 2 mg por dia, entre o 3º e o 14º dia do ciclo.[25,26] De acordo com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, o tratamento combinado pode ser continuado por até seis ciclos se constatada a ocorrência de ovulação, mas deve ser descontinuado imediatamente quando não ocorre essa constatação, haja vista os riscos do uso de corticosteroides.[2,27]

Mio-Inositol e D-Chiro-Inositol

Pequenos estudos têm associado o uso conjunto de mio-inositol e D-*chiro*-inositol a melhorias dos perfis hormonais e da resistência à insulina em obesas com SOP; não se encontram, contudo, evidências suficientes de melhores desfechos reprodutivos.

Vitamina D

A deficiência de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] é altamente prevalente em mulheres com SOP e a suplementação de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento folicular e a regulação do ciclo menstrual nessa população.[28] A literatura, entretanto, é controversa sobre os benefícios reais. A favor da suplementação de vitamina D, a análise secundária dos dados do estudo *Pregnancy in PCOS I* apontou redução de 44% na frequência de nascidos vivos quando os níveis de 25(OH)D sérica estavam abaixo de 30 ng/mL e chances progressivamente maiores com níveis ≥ 38 ng/mL, ≥ 40 ng/mL e ≥ 45 ng/mL.[29] Em contrapartida, uma metanálise recente não encontrou evidência de melhora da regularidade menstrual com o uso da associação entre cálcio e vitamina D quando comparada à metformina,[28] e outras evidências existentes sobre os benefícios da suplementação terapêutica não foram suficientemente claras para a prescrição protocolar na SOP com vista ao sucesso reprodutivo.

Coenzima Q10

Um estudo com 101 portadoras de SOP resistentes ao citrato de clomifeno comparou a combinação da coenzima Q10 e citrato de clomifeno com citrato de clomifeno sozinho e mostrou que a espessura do endométrio, a ovulação e as taxas de gravidez eram menores no segundo grupo. Os autores defendem que tal associação poderia ser uma opção eficaz e segura no tratamento de pacientes com SOP resistentes ao citrato de clomifeno, principalmente antes da prescrição de gonadotrofinas ou indicação do *drilling* ovariano.[30]

N-Acetilcisteína

Em um estudo prospectivo incluindo 573 pacientes que receberam citrato de clomifeno em doses diárias de 100 mg isoladamente ou combinadas a 1.200 mg por dia de N-acetilcisteína, iniciados no terceiro dia do ciclo menstrual, por cinco dias, observou-se melhoria significativa da taxa de ovulação com a adição de N-acetilcisteína.[22] Uma metanálise recente de três estudos concluiu que a espessura endometrial, as taxas de ovulação e as taxas de gravidez são melhoradas pela associação de citrato de clomifeno e N-acetilcisteína em comparação com o citrato de clomifeno sozinho.[19]

INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

Poucos são os estudos comparando as taxas de gravidez de mulheres com SOP submetidas à inseminação intrauterina e ao coito programado. Em pequenas casuísticas, parece não haver diferenças que justifiquem a escolha de um tratamento em detrimento do outro.[31] Dessa forma, a inseminação intrauterina pode ser uma opção terapêutica secundária na SOP,[22,32] quando a gravidez não é atingida pelo coito programado e há resistência do casal à fertilização *in vitro* (FIV).

FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

A FIV é considerada a última linha de tratamento da infertilidade por SOP,[1,3] formalmente indicada às mulheres que não engravidaram com a indução de ovulação para coito programado (ou, eventualmente, para inseminação intrauterina) ou, obviamente, quando existem outras causas de infertilidade, como comprometimento tubário ou infertilidade masculina.[5]

Mulheres com SOP que se submetem à estimulação ovariana para FIV estão sob particular risco de desenvolver a síndrome de hiperestimulação ovariana e é necessário dar atenção às estratégias de minimização do risco,[5] como uso do bloqueio hipofisário com análogos antagonistas do GnRH, desencadeamento da maturidade folicular com análogos agonistas do GnRH e congelamento total de embriões para transferência em ciclo espontâneo posterior.[3]

MATURAÇÃO DE OÓCITOS *IN VITRO*

Mulheres com SOP ou ovários multifoliculares podem se beneficiar da maturação de óvulos *in vitro* (MIV), pois apresentam maior risco de desenvolver a síndrome de hiperestimulação ovariana em protocolos tradicionais de estimulação ovariana, principalmente quando utilizadas gonadotrofinas em doses altas.[27] Essa estratégia, contudo, deve ser alternativa quando não há outras disponíveis, pois ainda são inconsistentes os relatos de resultados reprodutivos positivos.

DRILLING OVARIANO LAPAROSCÓPICO

Não é mais uma técnica de uso rotineiro, em razão dos avanços do conhecimento das abordagens comportamentais e farmacológicas, menos invasivas e igualmente eficazes. A principal indicação para o *drilling* ovariano laparoscópico em mulheres com SOP é a resistência ao citrato de clomifeno, mas também é aceita quando não há acesso à monitoração dos ciclos induzidos ou quando as alternativas conservadoras não resultaram em gravidez.[1,3]

REFERÊNCIAS

1. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008;23(3):462-77.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;100(2):341-8.
3. Teede HJ, Misso mL, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;89(3):251-68.
4. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4048-58.
5. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2016;22(6):687-708.
6. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2003;9(5):429-49.
7. Baghdadi LR, Abu Hashim H, Amer SA, Palomba S, Falbo A, Al-Ojaimi E, et al. Impact of obesity on reproductive outcomes after ovarian ablative therapy in PCOS: a collaborative meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012;25(3):227-41.
8. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. Endocr Pract. 2015;21(12):1415-26.
9. Malik SM, Traub mL. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. World J Diabetes. 2012;3(4):71-9.
10. Hutchison SK, Stepto NK, Harrison CL, Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):E48-56.
11. Harrison CL, Stepto NK, Hutchison SK, Teede HJ. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(3):351-7.
12. Scott D, Harrison CL, Hutchison S, de Courten B, Stepto NK. Exploring factors related to changes in body composition, insulin sensitivity and aerobic capacity in response to a 12-week exercise intervention in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. PLoS One. 2017;12(8):e0182412.
13. Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;96(6):1508-13.
14. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. J Am Coll Nutr. 2012;31(2):117-25.
15. Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. Fertil Steril. 2013;100(4):1081-8.
16. Hurst BS, Hickman JM, Matthews mL, Usadi RS, Marshburn PB. Novel clomiphene "stair-step" protocol reduces time to ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(5):510.e1-4.
17. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil Steril. 1982;37(2):161-7.
18. Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? A mini-review. Hum Reprod. 2005;20(8):2043-51.
19. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(1):64-76.

20. 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.
21. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD010287.
22. Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(2):218-22.
23. Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. Fertil Steril. 2009;91(4 Suppl):1533-5.
24. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil Steril. 2017;108(3):426-41.
25. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2002;78(5):1001-4.
26. Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. Hum Reprod. 2006;21(7):1805-8.
27. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;99(3):663-6.
28. Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complement Ther Clin Pract. 2017;26:53-60.
29. Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al.; Reproductive medicine network. vitamin d status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: Secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3027-35.
30. El Refaeey A, Selem A, Badawy A. Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2014;29(1):119-24.
31. Wiser A, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Holzer H, Tulandi T. Controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovarian syndrome with or without intrauterine insemination. Gynecol Endocrinol. 2012;28(7):502-4.
32. Ghomian N, Khosravi A, Mousavifar N. A Randomized clinical trial on comparing the cycle characteristics of two different initiation days of letrozole treatment in clomiphene citrate resistant PCOS patients in IUI cycles. Int J Fertil Steril. 2015;9(1):17-26.