



Ovulação induzida por citrato de clomifeno: avaliação inicial e expectativas

Camilla Maganhin Luquetti¹, Yara de Barros Sá², Amanda Ruiz Nunes³, Paulo Henrique Fabiano Zamora⁴, Regiane Meirinho Alvarenga⁵, Grazielle Matias Cargnin⁶, Daniel de Brito pontes⁷, Sarah Winckler Botta⁸, George Moreira de Vasconcelos Filho⁹, Francine Araújo Magalhães¹⁰, Matheus Mendes Cotrim¹¹, Carla Cristina Maganhin¹².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: O citrato de clomifeno tem sido o tratamento mais utilizado para melhorar a fertilidade nos últimos 40 anos. Foi um avanço revolucionário na medicina reprodutiva e rapidamente se tornou popular para a indução da ovulação devido à sua facilidade de administração e efeitos colaterais mínimos. No entanto, o letrozol, um inibidor da aromatase, também é eficaz para a indução da ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP). Os dados disponíveis sugerem que as taxas de natalidade viva são mais altas com o letrozol do que com o clomifeno, e muitos especialistas agora sugerem o letrozol como terapia de primeira linha para mulheres anovulatórias com SOP. **Objetivos:** discutir os efeitos do uso de clomifeno para ovulação e sua avaliação inicial em cenários reprodutivos diferentes. **Metodologia:** Revisão de literatura a partir de bases de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, de abril a junho de 2024, com descritores "Induction", "ovulation", "clomiphene citrate", "women". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 107), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e discussões:** Os melhores candidatos ao citrato de clomifeno são mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP). Embora o clomifeno tenha sido o agente de indução de ovulação mais utilizado para essas mulheres por muitos anos, o letrozol parece resultar em taxas mais altas de natalidade viva. Para mulheres com SOP e um índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m², também sugerimos dieta e exercício para promover a perda de peso. Mulheres com hipogonadismo hipogonadópico (amenorreia hipotalâmica) são hipoestrogênicas e, portanto, é improvável que respondam ao citrato de clomifeno, um antiestrogênio. No entanto, como o citrato de clomifeno é fácil de administrar, sugerimos dar um curso de citrato de clomifeno antes de iniciar a terapia com hormônio liberador de gonadotrofina pulsátil (GnRH) ou gonadotrofina. Para aqueles que ovulam, o citrato de clomifeno pode então ser continuado. A maioria das estratégias de indução da ovulação para mulheres com insuficiência ovariana primária (insuficiência ovariana precoma) não tem sucesso, e sugerimos contra seu uso. A essas mulheres deve ser oferecida a opção de fertilização in vitro com óocitos doadores. Não sugerimos um teste de citrato de clomifeno nessas mulheres. O clomifeno é inicialmente iniciado no ciclo dia 3, 4 ou 5 em uma dose de 50 mg por dia durante cinco dias. Se a ovulação não ocorrer no primeiro ciclo de tratamento, a dose é aumentada para 100 mg. Depois disso, a dose é aumentada em incrementos de 50 mg para uma dose diária máxima de 150 mg até que a ovulação seja alcançada. O casal é aconselhado a ter relações sexuais a cada dois dias durante uma semana, começando cinco dias após o último dia de medicação. O casal é aconselhado a ter relações sexuais a cada dois dias durante uma semana, começando cinco dias após o último dia de medicação. Os riscos mais comuns deles são ondas de calor (10 a 20%), aumento ovariano não complicado (14 por cento) e gestação múltipla (principalmente gêmeos, <10 por cento). A verdadeira hiperestimulação ovariana é rara. Os efeitos colaterais menos frequentes incluem distensão e dor abdominal, náuseas/vômitos, desconforto mamário, sintomas visuais, mudanças de humor e dores de cabeça. Os sintomas visuais justificam a descontinuação da terapia. A avaliação ou mudança adicional na terapia é indicada para mulheres que não concebem depois de ter seis ciclos ovulatórios. **Conclusões:** O citrato de clomifeno não parece estar associado a desfechos perinatais adversos ou a um risco aumentado de malformações congênitas. As melhores candidatas ao citrato de clomifeno são mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP).

Palavras-chave: indução; ovulação; citrato de clomifeno; mulheres; SOP.

Clomiphene citrate-induced ovulation: initial assessment and expectations

ABSTRACT

Introduction: Clomiphene citrate has been the most widely used treatment to improve fertility over the last 40 years. It was a revolutionary advancement in reproductive medicine and quickly became popular for ovulation induction due to its ease of administration and minimal side effects. However, letrozole, an aromatase inhibitor, is also effective for inducing ovulation in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Available data suggest that live birth rates are higher with letrozole than with clomiphene, and many experts now suggest letrozole as first-line therapy for anovulatory women with PCOS. **Objectives:** discuss the effects of using clomiphene for ovulation and its initial assessment in different reproductive scenarios. **Methodology:** Literature review from Scielo, PubMed and VHL databases, from April to June 2024, with descriptors "Induction", "ovulation", "clomiphene citrate", "women". Articles from 2019-2024 (total 107) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and discussion:** The best candidates for clomiphene citrate are women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Although clomiphene has been the most commonly used ovulation induction agent for these women for many years, letrozole appears to result in higher live birth rates. For women with PCOS and a body mass index (BMI) >30 kg/m², we also suggest diet and exercise to promote weight loss. Women with hypogonadotropic hypogonadism (hypothalamic amenorrhea) are hypoestrogenic and therefore unlikely to respond to clomiphene citrate, an antiestrogen. However, because clomiphene citrate is easy to administer, we suggest giving a course of clomiphene citrate before starting pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) or gonadotropin therapy. For those who ovulate, clomiphene citrate can then be continued. Most ovulation induction strategies for women with primary ovarian insufficiency (precoma ovarian insufficiency) are unsuccessful, and we suggest against their use. These women should be offered the option of in vitro fertilization with donor oocytes. We do not suggest a trial of clomiphene citrate in these women. Clomiphene is initially started on cycle day 3, 4, or 5 at a dose of 50 mg per day for five days. If ovulation does not occur in the first cycle of treatment, the dose is increased to 100 mg. Thereafter, the dose is increased in 50 mg increments to a maximum daily dose of 150 mg until ovulation is achieved. The couple is advised to have sex every other day for a week, starting five days after the last day of medication. The couple is advised to have sex every other day for a week, starting five days after the last day of medication. Their most common risks are hot flashes (10 to 20%), uncomplicated ovarian enlargement (14 percent), and multiple gestation (primarily twins, <10 percent). True ovarian hyperstimulation is rare. Less common side effects include abdominal bloating and pain, nausea/vomiting, breast discomfort, visual symptoms, mood changes and headaches. Visual symptoms justify discontinuation of therapy. Further evaluation or change in therapy is indicated for women who do not conceive after having six ovulatory cycles. **Conclusions:** Clomiphene citrate does not appear to be associated with adverse perinatal outcomes or an increased risk of congenital malformations. The best candidates for clomiphene citrate are women with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Keywords: induction; ovulation; clomiphene citrate; women; PCOS.

Instituição afiliada – 1- Médica, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo – SP; 2 -Médica, Universidad Tres Fronteras - Paraguai; 3- Médica, Universidade Nove de Julho; 4- Médico, Universidade do Sul de Santa Catarina; 5- Médica, Centro Universitário São Camilo - Ipiranga; 6- Médica, Centro universitário Ingá- UNINGÁ; 7- Médico, UNICEUMA; 8- Médica, Unicesumar; 9-Médico, Centro Universitário UNINOVAFAP; 10-Médica, Centro Universitário FIPMoc; 11- Médico, Centro Universitário FIPMoc; 12 - Dentista, Pós-Doutorado em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP.

Dados da publicação: Artigo recebido em 10 de Julho e publicado em 30 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5538-5547>

Autor correspondente: Camilla Maganhin Luquetti cmaganhinmed@gmail.com

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

INTRODUÇÃO

O citrato de clomifeno tem sido o tratamento mais utilizado para melhorar a fertilidade nos últimos 40 anos. Foi um avanço revolucionário na medicina reprodutiva e rapidamente se tornou popular para a indução da ovulação devido à sua facilidade de administração e efeitos colaterais mínimos. No entanto, o letrozol, um inibidor da aromatase, também é eficaz para a indução da ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP). Os dados disponíveis sugerem que as taxas de natalidade viva são mais altas com o letrozol do que com o clomifeno, e muitos especialistas agora sugerem o letrozol como terapia de primeira linha para mulheres anovulatórias com SOP [1, 2].

Farmacologicamente, o clomifeno é um derivado não esteróide do tripheniletileno remotamente relacionado ao dietilstilbestrol. Atua como um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), semelhante ao tamoxifeno e ao raloxifeno. Todas as três drogas são inibidores competitivos da ligação de estrogênio aos receptores de estrogênio (ERs) e têm atividade mista de agonista e antagonista, dependendo do tecido alvo. [2]

Sua metabolização ocorre pelo fígado e é excretado nas fezes. Mais de 50% de uma dose oral de citrato de clomifeno marcado com ¹⁴C é excretado após cinco dias, mas vestígios de radioatividade do clomifeno marcado aparecem nas fezes até seis semanas após a administração. Embora essa observação levante preocupações sobre a exposição fetal ao clomifeno, a maioria dos estudos sugere que a frequência de malformações congênitas não aumenta [3].

A maioria das evidências sugere que o local primário da ação do clomifeno é o hipotálamo, onde parece se ligar e esgotar ERs hipotalâmicos, bloqueando assim o efeito de feedback negativo do estradiol endógeno circulante [4,5]. Isso resulta em um aumento na frequência de pulso do hormônio liberador de gonadotrofina hipotalâmico (GnRH) e aumento das concentrações séricas de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Dados in vitro sugerem que o citrato de clomifeno também tem um local de ação hipófise, onde causa um aumento na resposta da gonadotrofina à GnRH [6].

As ações ovarianas do clomifeno são, em sua maior parte, secundárias aos efeitos do FSH e LH elevados no desenvolvimento folicular ovariano. É um agonista de estrogênio na ausência de estrogênio, aumentando assim a estimulação da FSH dos receptores LH nas células granulosas [7].

O clomifeno atua principalmente como um antiestrogênio no útero, colo do útero e vagina. Os seguintes achados podem explicar por que as taxas de gravidez são relativamente baixas quando as taxas ovulatórias são tão altas em mulheres que receberam ciclos de clomifeno:

- O aumento normal no volume uterino e no espessamento endometrial que ocorre durante os ciclos menstruais espontâneos está em grande parte ausente durante os ciclos induzidos pelo clomifeno, apesar dos níveis mais altos de estradiol [8-10].
- A morfologia endometrial da fase lútea anormal foi encontrada em alguns [11,12], mas não em todos os estudos.

Os dados sobre o efeito do clomifeno no muco cervical são conflitantes. Enquanto um estudo não encontrou nenhum efeito prejudicial [13], outro observou uma diminuição na qualidade e quantidade de muco cervical em todas as doses de clomifeno. Em uma meta-análise, um efeito prejudicial foi observado apenas com doses ≥ 100 mg/dia [14].

O citrato de clomifeno não tem efeitos progestacionais, corticotrópicos, androgênicos ou antiandrogênicos aparentes, nem interfere na função adrenal ou tireoidiana.

Pretende-se discutir os efeitos do uso de clomifeno para ovulação e sua avaliação inicial em cenários reprodutivos diferentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre abscessos cutâneos, com os seguintes descritores: "Induction", "ovulation", "clomiphene citrate", "women", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a ginecologia, com referências teóricas na articulação dos conceitos e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de abril a junho de 2024, com descritores em inglês "Induction", "ovulation", "clomiphene citrate", "women", com correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 107 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O citrato de clomifeno é usado para induzir a ovulação em populações selecionadas de mulheres anovulatórias e é usado em mulheres com infertilidade ovulatória para aumentar o número folicular e a fertilidade [15]. Como observado, o citrato de clomifeno agora é considerado um agente de segunda linha para mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP), pois a terapia com letrozol resulta em taxas de natalidade mais altas.

A principal indicação para o citrato de clomifeno antiestrogênio é a infertilidade secundária à oligoovulação ou anovulação em mulheres com SOP [16]. Alguma quantidade de estrogênio endógeno é necessária para uma resposta ao clomifeno; mulheres com SOP produzem estrogênio (como evidenciado por menstruação espontânea ou sangramento de abstinência em resposta a um desafio de progesterona). É improvável que as mulheres hipoestrogênicas respondam (por exemplo, aquelas com amenorreia hipogonadotrópica ou insuficiência ovariana primária)

A abordagem da indução da ovulação em mulheres com SOP se resume da seguinte forma:

- Perda de peso - A perda de peso deve sempre ser tentada antes de iniciar a indução da ovulação em mulheres com SOP e obesidade, porque a ovulação pode ser restaurada com uma quantidade modesta de perda de peso. Se não for bem-sucedida, uma abordagem de várias etapas para a indução da ovulação é então realizada. Para mulheres inférteis com obesidade com mais de 40 anos de idade, os médicos precisam equilibrar os benefícios para a saúde da perda de peso com o potencial de perda de fertilidade que pode ocorrer devido a um atraso no início da indução da ovulação. O potencial de fertilidade diminui rapidamente após os 40 anos de idade; [17-20]

- Escolha de clomifeno versus letrozol - A maioria, mas não todas, as mulheres com SOP ovulam em resposta ao citrato de clomifeno. No entanto, taxas mais altas de natalidade foram observadas com o inibidor da aromatase letrozol, particularmente em pacientes com SOP e obesidade [17].

Muitos especialistas agora sugerem letrozol em vez de citrato de clomifeno para todas as mulheres com SOP. A indução da ovulação é um uso off-label do letrozol.

- Metformina - A metformina, um medicamento cujo principal efeito é reduzir a produção de glicose hepática e reduzir as concentrações séricas de insulina, tem sido usada para promover a ovulação, mas seu papel agora é limitado, pois parece ser menos eficaz para as taxas de gravidez do que o clomifeno. Os dados de ensaios clínicos que suportam isso são revisados em outro lugar. Um grupo de consenso recomendou contra o uso rotineiro de metformina (incluindo a indução da ovulação), exceto em mulheres com intolerância à glicose.

- Gonadotrofinas - A terapia com gonadotrofina é considerada apenas para mulheres anovulatórias que não ovularam ou não conceberam após o tratamento com terapias iniciais (perda de peso, clomifeno, letrozol). A terapia com gonadotrofina está associada a um risco maior de gestação múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana do que os agentes de indução da ovulação oral.

- Perfuração ovariana laparoscópica - A perfuração ovariana laparoscópica pode ser considerada em mulheres com SOP que não ovulam, apesar de um teste adequado de citrato de clomifeno.

Para outros distúrbios ovulatórios, tem-se que mulheres com hipogonadismo hipogonadotrópico (amenorreia hipotalâmica) são hipoestrogênicas e, portanto, é improvável que respondam ao citrato de clomifeno, um antiestrogênio. No entanto, como o citrato de clomifeno é fácil de administrar, normalmente damos um curso antes de iniciar a terapia com hormônio liberador de gonadotrofina pulsátil (GnRH) ou gonadotrofina. Para aqueles que ovulam, o citrato de clomifeno pode então ser continuado. [21-23]

Antes de iniciar a terapia, a presença de disfunção ovulatória deve ser estabelecida. O histórico menstrual sozinho pode ser diagnóstico (por exemplo, pode-se ter certeza de que a disfunção ovulatória está presente em mulheres com amenorreia ou menstruação irregular [$>$ intervalo intermenstrual de 45 dias]). É possível que mulheres com ciclos na faixa de 35 a 45 dias tenham ovulações intermitentes. Sugerimos que essas mulheres tentem conceber sozinhas sem terapia por vários meses. Se eles não tiverem sucesso, eles devem ser encaminhados para indução da ovulação. Se o diagnóstico de disfunção ovulatória for incerto, testes adicionais devem ser realizados. Isso pode incluir

testes simples e não invasivos, como temperatura corporal basal e/ou monitoramento urinário do hormônio luteinizante (LH), embora um nível sérico de progesterona da fase lútea seja mais definitivo.

Distúrbios de origem hipofisária, adrenal e tireoidiana que podem causar anovulação devem ser excluídos antes do início da terapia, pois o tratamento direcionado dessas endocrinopatias pode resultar em ovulação normal.

A avaliação pré-tratamento deve incluir [25-30]:

- Um histórico completo e exame físico.
- Testes laboratoriais - Gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio estimulante da tireóide (TSH) e prolactina (PRL) para excluir gravidez, doença da tireoide e hiperprolactinemia como causas da disfunção ovulatória, respectivamente, porque estes exigem tratamentos diferentes. O hormônio folículo-estimulador sérico (FSH) também deve ser medido [1], pois é improvável que as mulheres diagnosticadas com insuficiência ovariana primária respondam ao clomifeno [28]
- Mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) e hirsutismo devem ter uma 17-hidroxiprogesterona medida; se a deficiência não clássica de 21-hidroxilase for diagnosticada, a terapia com glicocorticóides é uma alternativa potencial para a indução da ovulação
- Mulheres com SOP e obesidade devem ser rastreadas para diabetes e incentivadas a perder peso antes de considerar a indução da ovulação.
- Análise de sêmen do parceiro para identificar anormalidades seminais que podem contribuir para a infertilidade.

O histerossalpingograma se a história clínica sugerir que a patologia uterina ou tubária também pode estar presente e em mulheres com mais de 35 anos de idade para evitar tratamento ineficaz quando a fertilidade está em declínio. Em mulheres sem fatores de risco para doença tubária, o histerossalpingograma pode ser adiado, mas deve ser realizado se as mulheres não tiverem concebido após três ciclos ovulatórios.

- Uma biópsia endometrial pode ser indicada para avaliar alterações hiperplásicas em mulheres com anovulação crônica. No entanto, isso não é rotina. As indicações são descritas separadamente.
- Um exame pélvico ou um ultrassom pélvico para descartar cistos ovarianos, especialmente em pacientes com tendência conhecida a formar cistos funcionais.
- Alguns especialistas sugerem uma avaliação da piscina de folículos ovarianos em mulheres com mais de 37 anos. Um hormônio anti-mülleriano (AMH) sérico baixo inferior a 1 ng/mL identificaria uma mulher com um conjunto diminuído de oócitos que provavelmente seria encaminhada para intervenções reprodutivas assistidas (em vez do citrato de clomifeno). [29,30]

A maioria das estratégias de indução da ovulação para mulheres com insuficiência ovariana primária (insuficiência ovariana precoma) não tem sucesso, e sugerimos contra seu uso. A essas mulheres deve ser oferecida a opção de fertilização in vitro com oócitos doadores. Não sugerimos um teste de citrato de clomifeno nessas mulheres.

O clomifeno é inicialmente iniciado no ciclo dia 3, 4 ou 5 em uma dose de 50 mg por dia durante cinco dias. Se a ovulação não ocorrer no primeiro ciclo de tratamento, a dose é aumentada para 100 mg. Depois disso, a dose é aumentada em incrementos de 50

mg para uma dose diária máxima de 150 mg até que a ovulação seja alcançada. O casal é aconselhado a ter relações sexuais a cada dois dias durante uma semana, começando cinco dias após o último dia de medicação. [29,30]

A avaliação ou mudança adicional na terapia é indicada para mulheres que não concebem depois de ter seis ciclos ovulatórios.

O citrato de clomifeno não parece estar associado a desfechos perinatais adversos ou a um risco aumentado de malformações congênitas.

CONCLUSÕES

As melhores candidatas ao citrato de clomifeno são mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP). Embora o clomifeno tenha sido o agente de indução de ovulação mais utilizado para essas mulheres por muitos anos, o letrozol parece resultar em taxas mais altas de natalidade viva. Por esse motivo, está se tornando a droga de escolha.

Para mulheres com SOP e um índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m², também sugerimos dieta e exercício para promover a perda de peso.

Mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico (amenorreia hipotalâmica) são hipoestrogênicas e, portanto, é improvável que respondam ao citrato de clomifeno, um antiestrogênio. No entanto, como o citrato de clomifeno é fácil de administrar, sugerimos dar um curso de citrato de clomifeno antes de iniciar a terapia com hormônio liberador de gonadotrofina pulsátil (GnRH) ou gonadotrofina. Para aqueles que ovulam, o citrato de clomifeno pode então ser continuado.

REFERÊNCIAS

1. Comitê de Prática da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Uso de citrato de clomifeno em mulheres inférteis: uma opinião do comitê. *Fertil Steril* 2013; 100:341.
2. Glasier AF, Irvine DS, Wickings EJ, et al. Uma comparação dos efeitos no desenvolvimento folicular entre o citrato de clomifeno, seus dois isômeros separados e ciclos espontâneos. *Hum Reprod* 1989; 4:252.
3. Dickey RP, Holtkamp DE. Desenvolvimento, farmacologia e experiência clínica com citrato de clomifeno. *Hum Reprod Atualização* 1996; 2:483.
4. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, et al. Resposta hipotalâmico-hipofísico-ovariano ao citrato de clomifeno em mulheres com síndrome do ovário policístico. *Fertil Steril* 1993; 59:532.
5. Jorgensen SE, Starup J, Roos J, Micic S. Estudos sobre o modo de ação do citrato de clomifeno. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55:337.
6. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidência de um local hipotalâmico de ação do citrato de clomifeno em mulheres. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:265.

7. Hsueh AJ, Erickson GF, Yen SS. Sensibilização das células pituitárias ao hormônio liberador de hormônio luteinizante pelo citrato de clomifeno in vitro. *Natureza* 1978; 273:57.
8. Kessel B, Hsueh AJ. O citrato de clomifeno aumenta o conteúdo do receptor do hormônio luteinizante induzido pelo hormônio folículo-estimulante em células de granulosa de rato cultivadas. *Fertil Steril* 1987; 47:334.
9. Eden JA, Place J, Carter GD, et al. O efeito do citrato de clomifeno na fase folicular aumenta a espessura endometrial e o volume uterino. *Obstet Gynecol* 1989; 73:187.
10. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Efeito do citrato de clomifeno na espessura endometrial e nos padrões ecogênicos. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80:49.
11. Bonhoff AJ, Naether OG e Johannisson E. Efeitos da estimulação do citrato de clomifeno na estrutura endometrial em mulheres inférteis. *Hum Reprod* 1996; 11:844.
12. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachai S, et al. Efeitos do citrato de clomifeno no endométrio de mulheres que andam regularmente de bicicleta. *Fertil Steril* 2000; 73:287.
13. Li TC, Warren MA, Murphy C, et al. Um estudo prospectivo, randomizado e cruzado comparando os efeitos do citrato de clomifeno e do ciclofenil na morfologia endometrial na fase lútea de mulheres normais e férteis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:1008.
14. Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, et al. Os efeitos do citrato de clomifeno e do ciclofenil no volume e receptividade do muco cervical durante o período periovulatório. *Fertil Steril* 1993; 59:125.
15. Gelety TJ, Buyalos RP. O efeito do citrato de clomifeno e das gonadotrofinas da menopausa no muco cervical em ciclos ovulatórios. *Fertil Steril* 1993; 60:471.
16. Roumen FJ. [Diminuição da qualidade do muco cervical sob a influência do clomifeno: uma meta-análise]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141:2401.
17. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozol versus clomifeno para infertilidade na síndrome do ovário policístico. *N Engl J Med* 2014; 371:119.
18. Wu CH, Loja CA. O efeito do dia de início da terapia na terapia com citrato de clomifeno. *Fertil Steril* 1989; 52:564.
19. Dehbashi S, Vafaei H, Parsanezhad MD e Alborzi S. Tempo de início do citrato de clomifeno e taxa de gravidez na síndrome do ovário policístico. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93:44.
20. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Tumores ovarianos em uma coorte de mulheres inférteis. *N Engl J Med* 1994; 331:771.
21. Comitê da ACOG em Boletins de Prática-Ginecologia. Boletim de Prática da ACOG. Diretrizes de gestão clínica para obstetras-ginecologistas número 34, fevereiro de 2002. Tratamento da infertilidade causada pela

- disfunção ovulatória. Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas. *Obstet Gynecol* 2002; 99:347.
22. O'Herlihy C, De Crespigny LJ, Robinson HP. Monitorando o desenvolvimento folicular ovariano com ultrassom em tempo real. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:613.
 23. Miller PB, Soules MR. A utilidade de um kit de LH urinário para previsão de ovulação durante os ciclos menstruais de mulheres normais. *Obstet Gynecol* 1996; 87:13.
 24. Kousta E, White DM, Franks S. Uso moderno de citrato de clomifeno na indução da ovulação. *Hum Reprod Atualização* 1997; 3:359.
 25. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, et al. Indução da ovulação na síndrome do ovário policístico: Não. 242, maio de 2010. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111:95.
 26. Smith YR, Randolph JF Jr, Christman GM, et al. Comparação do monitoramento de baixa e alta tecnologia da indução da ovulação do citrato de clomifeno. *Fertil Steril* 1998; 70:165.
 27. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Taxas de ovulação e gravidez com citrato de clomifeno. *Obstet Gynecol* 1978; 51:265.
 28. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. Uma década de experiência com um regime de tratamento individualizado com clomifeno, incluindo seu efeito no teste pós-coital. *Fertil Steril* 1982; 37:161.
 29. Dickey RP, Matis R, Olar TT, et al. A ocorrência de gravidez ectópica com e sem o uso de citrato de clomifeno em tecnologia reprodutiva assistida e não assistida. *J In Vitro Fert Embrião Transf* 1989; 6:294.
 30. Glasier AF. Citrato de clomifeno. *Bailliers Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4:491.