UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Tatiana Nascimbem Bechtejew

**Clomifeno e letrozol para estimulação ovariana
controlada em técnicas de reprodução assistida:
revisão sistematizada e meta-análise**

Ribeirão Preto
2017

Tatiana Nascimbem Bechtejew

**Clomifeno e letrozol para estimulação ovariana
controlada em técnicas de reprodução assistida:
revisão sistematizada e meta-análise**

***(Clomiphene and letrozole for controlled
ovarian stimulation in assisted reproduction techniques:
systematic review and meta-analysis)***

Dissertação apresentada ao Departamento de
Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de
São Paulo, para obtenção de título de Mestre em
Ciências Médicas.
Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Wellington de Paula Martins

**Ribeirão Preto
2017**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Tatiana Nascimbem Bechtejew

FICHA CATALOGRÁFICA

Bechtejew, Tatiana Nascimbem

Clomifeno e letrozol para estimulação ovariana controlada em técnicas de reprodução assistida: revisão sistematizada e meta-análise. Ribeirão Preto, 2017.

84p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Wellington de Paula Martins. Ribeirão Preto, 2017.

1. Citrato de Clomifeno
2. Letrozol
3. Técnicas de Reprodução Assistida
4. Indução de Ovulação
5. Estimulação Ovariana Controlada
6. Infertilidade

FOLHA DE APROVAÇÃO

Tatiana Nascimbem Bechtejew

Clomifeno e letrozol para estimulação ovariana controlada em técnicas de reprodução assistida: revisão sistematizada e meta-análise.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Aprovada em: _____

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a): _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof (a). Dr (a): _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof (a). Dr (a): _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim. Mãe, seu cuidado e dedicação me deram, em muitos momentos, esperança para prosseguir. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada. Caio, pelo carinho, paciência e sua capacidade de me trazer paz na correria de cada semestre.

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador **Wellington de Paula Martins** pelo empenho dedicado e pela confiança que me foi concedida durante esses anos. Agradeço também à sua esposa **Carolina Nastri**, pessoa essencial para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, **Michel Nottbeck Bechtejew** e **Maria Cristina Nascimbem Bechtejew**, que me incentivaram e ensinaram o valor do conhecimento.

À minha grande amiga e conselheira **Mariane Nunes de Nadai** por sempre estar ao meu lado e ter aceitado fazer parte deste trabalho comigo.

A todos os amigos que direta ou indiretamente me ajudaram nessa etapa da vida.

A toda a Equipe do Setor de Reprodução Humana. Obrigado pela confiança, pela paciência e pela convivência. Foi um prazer imenso ter vocês como parte da minha formação.

A toda a Equipe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Gloriosa. Obrigado por todos esses anos de formação. Fazer parte deste serviço foi essencial para a minha construção profissional.

EPIÍGRAFE

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas
pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo
mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)*

RESUMO

Bechtejew, T.N. **Clomifeno e Letrozol para estimulação ovariana controlada em técnicas de reprodução assistida: revisão sistematizada e meta-análise.** Dissertação (Mestrado) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Objetivo: Avaliar as evidências disponíveis comparando a eficácia da estimulação ovariana (EO) com uso de citrato de clomifeno (CC) e/ ou letrozol (LTZ) para reduzir o consumo de FSH, em relação à estimulação ovariana padrão (EOP). **Métodos:** Realizamos uma revisão sistematizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam os desfechos reprodutivos na fertilização *in vitro*. As buscas foram realizadas em onze bancos de dados eletrônicos e avaliamos manualmente a lista de referência dos estudos incluídos e revisões similares. Nós estratificamos os resultados separando os estudos baseados no agente oral utilizado (CC ou LTZ) e nas características da mulher incluída (em que se espera e em que não se espera má resposta ovariana). Os desfechos avaliados foram risco relativo (RR) para nascimento vivo, gravidez clínica, aborto, e taxa de cancelamento de ciclo, Peto Odds Ratio (OR) para síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO), e diferença média (MD) para número de óocitos captados e consumo de FSH (ampolas). **Resultados:** Foram incluídos 22 estudos nesta revisão. Considerando o grupo de mulheres em que se espera má resposta, a evidência sugere que o uso de CC durante a estimulação ovariana resulta em similares taxas de nascidos vivos (RR= 0,9, IC95% = 0,6 a 1,2, evidência de moderada qualidade) e de gravidez clínica (RR= 1,0, IC95% = 0,8 a 1,4, evidência de moderada qualidade); o uso de LTZ não causa alteração significativa no número de óocitos captados (MD= -0,4, IC95% = -0,9 a +0,1, evidência de alta qualidade). Considerando os estudos que avaliaram mulheres em que não se esperava má resposta, a evidência sugere que o uso de CC reduz o número de óocitos captados (MD= -4,6, IC95%= -6,1 a -3,0, evidência de alta qualidade) e o risco de SHO (Peto OR= 0,2, IC95%= 0,1 a 0,3, evidência de moderada qualidade), enquanto os resultados são semelhantes para taxas de nascidos vivos (RR= 0,9, IC 95% = 0,7 a 1,1, evidência de moderada qualidade) e de gravidez clínica (RR= 1,0, IC95% = 0,9 a 1,2, evidência de alta qualidade). Para os demais desfechos a qualidade das evidências foi baixa ou muito baixa. **Conclusões:** A utilização de CC em mulheres em que se espera má resposta tem a vantagem de alcançar resultados reprodutivos semelhantes com redução dos custos. Para as demais mulheres, o uso do CC tem a vantagem adicional de reduzir o risco de SHO, mas também reduz o número de óocitos captados. Mais estudos seriam necessários para avaliar o efeito do LTZ com o mesmo propósito. Estudos futuros devem ter como objetivo estudar a taxa de gravidez cumulativa por óocito captado, insatisfação da paciente e aceitação para repetir o ciclo se não engravidar, que são dados importantes para a tomada de decisões clínicas.

Palavras-chaves: Citrato de Clomifeno; Letrozol; Infertilidade; Técnicas de Reprodução Assistida; Estimulação Ovariana.

ABSTRACT

Bechtejew, T.N. **Clomiphene and Letrozole for controlled ovarian stimulation in assisted reproduction techniques: systematic review and meta-analysis.** (Masters Dissertation). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Objective: To assess the available evidence comparing effectiveness of ovarian stimulation (OS) using clomiphene citrate (CC) and/or letrozole (LTZ) for reducing FSH consumption compared with standard OS. **Methods:** We performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that compared the reproductive outcomes following *in vitro* fertilization. We searched eleven electronic databases and hand-searched the reference list of included studies and related reviews. We stratified the results separating the studies depending on the oral agent (CC or LTZ) and on the characteristics of the included women (expected poor ovarian response or other women). When combining the results of included studies, we assessed the relative risk (RR) for live birth, clinical pregnancy, miscarriage, and cycle cancelation, Peto Odds Ratio (OR) for OHSS, and mean difference (MD) for the number of oocytes retrieved and FSH consumption. **Results:** A total of 22 studies were included in this review. Considering women with expected poor ovarian response, the available evidence suggests that using CC for reducing FSH consumption during OS provide similar live birth (RR=0.9, 95%CI=0.6-1.2, moderate quality evidence) and clinical pregnancy rates (RR=1.0, 95%CI=0.8-1.4, moderate quality evidence); the use of LTZ doesn't cause a relevant change on the number of oocytes retrieved (MD=-0.4, 95%CI= -0.9 to +0.1, high quality evidence). Considering the studies evaluating other women, the available evidence suggests that using CC for reducing FSH consumption during OS reduces the number of oocytes retrieved (MD=-4.6, 95%CI=-6.1 to -3.0, high quality evidence) and the risk of OHSS (Peto OR=0.2, 95%CI=0.1-0.3, moderate quality evidence), while results in similar live birth (RR=0.9, 95%CI=0.7-1.1, moderate quality evidence) and clinical pregnancy rates (RR=1.0, 95%CI=0.9-1.2, high quality evidence). The quality of the evidence was low or very low for the other outcomes. **Conclusion:** The use of CC for reducing FSH consumption in women with expected poor ovarian response has the advantage of providing similar reproductive outcomes with reduced costs. For the other women, the use of CC for reducing FSH consumption has the additional advantage of reducing OHSS, but also reduces the total number of oocytes retrieved. More studies are necessary to evaluate the effect of LTZ for the same purpose. Future studies should aim on cumulative pregnancy per oocyte retrieval, patient dissatisfaction and agreement to repeat the cycle if not pregnant; which are important outcomes for clinical decisions.

Keywords: Clomiphene; Letrozole; Infertility; Ovarian stimulation; In vitro fertilization; IVF; ICSI; embryo transfer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Diagrama de fluxo de seleção dos estudos.....	28
Figura 2: Resumo dos riscos de viés.	40
Figura 3: <i>Forest plot</i> para nascidos vivos considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	42
Figura 4: <i>Forest plot</i> para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	42
Figura 5: <i>Forest plot</i> para aborto considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.	43
Figura 6: <i>Forest plot</i> para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	43
Figura 7: <i>Forest plot</i> para oócitos captados considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	44
Figura 8: <i>Forest plot</i> para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	44
Figura 9: <i>Forest plot</i> para nascido vivo considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.	46
Figura 10: <i>Forest plot</i> para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.	46
Figura 11: <i>Forest plot</i> para aborto considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.	47
Figura 12: <i>Forest plot</i> para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. ...	47
Figura 13: <i>Forest plot</i> para número de oócitos captados considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	48
Figura 14: <i>Forest plot</i> para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	48
Figura 15: <i>Forest plot</i> para nascidos vivos considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana....	50

Figura 16: <i>Forest plot</i> para síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.	50
Figura 17: <i>Forest plot</i> para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana....	51
Figura 18: <i>Forest plot</i> para aborto considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana....	51
Figura 19: <i>Forest plot</i> para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	52
Figura 20: <i>Forest plot</i> para número de oócitos captados considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	52
Figura 21: <i>Forest plot</i> para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	53
Figura 22: <i>Forest plot</i> para nascido vivo considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	55
Figura 23: <i>Forest plot</i> para síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.	55
Figura 24: <i>Forest plot</i> para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	56
Figura 25: <i>Forest plot</i> para aborto considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.	56
Figura 26: <i>Forest plot</i> para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	57
Figura 27: <i>Forest plot</i> para número de oócitos captados considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	57
Figura 28: <i>Forest plot</i> para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos aguardando classificação.....	29
Tabela 2: Justificativa para estudos excluídos.....	30
Tabela 3: Característica dos estudos incluídos.....	32
Tabela 4: Resumo dos achados para estimulação ovariana: clomifeno ou letrozol versus estimulação padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.....	59
Tabela 5: Resumo dos achados para estimulação ovariana: clomifeno ou letrozol versus estimulação padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana	60

LISTA DE SIGLAS

EO: estimulação ovariana

CC: citrato de clomifeno

LTZ: letrozol

FSH: hormônio folículo-estimulante

EOP: estimulação ovariana padrão

ECR: ensaio clínico randomizado

RCT: random control trial

RR: risco relativo, *risk ratio*

OR: odds ratio

SHO: síndrome de hiperestímulo ovariano

OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome

MD: diferença média, *mean difference*

IC: intervalo de confiança

CI: *confidential interval*

TRA: técnicas de reprodução assistida

FIV: fertilização *in vitro*

ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide

LH: hormônio luteinizante

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

aGnRH: antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina

CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

UI: unidades internacionais

NNT: número necessário para tratar

M-H: Mantel-Hanzsel

MR: má resposta

IMC: índice de massa corpórea

SD: desvio padrão

vs.: versus

TNB: refere-se à autora – Tatiana Nascimbem Bechtejew Marçal

MNN: refere-se à coautora – Mariane Nunes de Nadai

WPM: refere-se ao coautor e orientador– Wellington de Paula Martins

Observação: Pela similaridade com as abreviaturas em português e pelo fato de muitas das abreviaturas em inglês serem amplamente utilizadas na prática clínica, optamos por manter aquelas utilizadas na literatura internacional, para facilitar o entendimento do leitor.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVO	19
3 MÉTODOS	21
3.1 Registro e critérios de elegibilidade	21
3.2 Métodos de busca para identificação dos estudos	21
3.3 Seleções dos estudos e extração de dados	22
3.4 Dados e resultados	22
3.5 Medidas de efeito das intervenções e síntese dos resultados	23
3.6 Análises adicionais	24
3.7 Avaliações dos riscos de viés e qualidade da evidência	24
4 RESULTADOS	27
4.1 Seleções dos estudos	27
4.2 Características dos estudos incluídos e risco de viés entre os estudos	31
4.3 Resultados dos estudos individuais e síntese dos resultados	41
4.3.1 Desfechos para grupo de mulheres em que se espera má resposta comparando clomifeno com estimulação padrão	41
4.3.2 Desfechos para grupo de mulheres em que se espera má resposta comparando letrozol com estimulação padrão	45
4.3.3 Desfechos para grupo de mulheres em que não se espera má resposta comparando clomifeno com estimulação padrão	49
4.3.4 Desfechos para grupo de mulheres em que não se espera má resposta comparando letrozol com estimulação padrão	54
4.4 Riscos de viés entre os estudos	61
4.5 Análises adicionais	61
5 DISCUSSÃO	63
5.1 Principais resultados	63
5.2 Limitações desta revisão	64
5.3 Comparação com outras revisões	65
6 CONCLUSÕES	68
7 REFERÊNCIAS	70

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Subfertilidade é uma dificuldade acima da encontrada pela maioria dos casais para engravidar, uma condição comum que atinge entre 7% e 15% dos casais em idade reprodutiva⁽¹⁻³⁾. As causas mais comuns de subfertilidade são fatores de origem masculina (30%), desordens ovulatórias (25%), dano tubário (20%), alterações uterinas ou peritoneais (10%); sendo que em cerca de 40% dos casos podem ser encontradas alterações tanto no homem quanto na mulher, enquanto que em aproximadamente 25% dos casos não é possível identificar uma causa específica para a dificuldade de engravidar⁽⁴⁾.

As técnicas de reprodução assistida (TRA) representam o tratamento mais eficaz para a subfertilidade e incluem todos os tratamentos e/ou procedimentos que exigem o manejo *in vitro* de oócitos humanos e espermatozoides ou de embriões com o objetivo de alcançar a gravidez e nascimento vivo⁽⁵⁾. As formas mais comuns de TRA incluem a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), o cultivo *in vitro* e/ou criopreservação de gametas/embriões e a transferência intrauterina de embriões.

Um passo importante nas TRA é a estimulação ovariana (EO), que consiste no uso de gonadotrofinas exógenas, como o hormônio folículo estimulante (FSH) seja ele urinário ou recombinante, para estimular o crescimento de múltiplos folículos nos ovários^(6, 7) - permitindo a obtenção de um número razoável de óvulos e embriões em um ciclo de reprodução assistida, aumentando as chances de gravidez por ciclo de 5-15% em ciclo natural para 20-50% quando se utiliza a EO^(8, 9). Normalmente, ela é realizada com uso de gonadotrofinas, para estimular o crescimento folicular, associadas ao uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) - agonista ou antagonista - para bloquear a descarga prematura de hormônio luteinizante (LH)⁽¹⁰⁾. Entretanto este tipo de estimulação apresenta elevado custo, contribuindo para tornar o tratamento inacessível a muitos dos casais, o que contribui para dano psicológico nos que não podem fazer muitos ciclos para conseguir engravidar. Além disso, esse tratamento requer o uso de injeções diárias, tornando-o incômodo e contribuindo para o desgaste psicológico do casal.

Em 1996, começou a se considerar protocolos de estimulação diferentes, que fossem mais amigáveis e seguros às pacientes⁽¹¹⁾, porém sem causar prejuízo na

taxa de sucesso da gestação⁽¹²⁻¹⁷⁾. Nestes protocolos, realiza-se a associação de medicações orais ao esquema tradicional, particularmente o citrato de clomifeno (CC) e o letrozol (LTZ). Desta forma utiliza-se menor quantidade de FSH exógeno, o que promove uma redução do número de injeções reduzindo o desconforto associado ao tratamento. Apesar do receio de que este tipo de estimulação ovariana poderia levar à obtenção de menor quantidade de oócitos, isto não se justifica se assumirmos que uma melhora da qualidade dos oócitos resultaria em melhores resultados reprodutivos^(15, 18).

O CC possui efeitos estrogênicos e antiestrogênicos, e atua competindo com os receptores de estrogênio hipotalâmicos, o que resulta no aumento da secreção de FSH e LH. No início de 1980, a EO geralmente era realizada utilizando CC durante a fase folicular precoce, devido à facilidade de administração (via oral), baixo custo e taxa de sucesso aceitável (10 a 17%)⁽¹⁹⁾. Porém, este foi abandonado após a introdução do agonista de GnRH, que se mostrou mais eficaz em controlar pico prematuro do LH^(10, 20). Entretanto, o uso do clomifeno associado ao antagonista de GnRH⁽²¹⁾ ou utilizado de forma prolongada⁽²²⁾ vem se mostrando eficaz em evitar o pico precoce de LH e resultando em taxas de gravidez comparáveis às obtidas com EO convencional.

O letrozol é um inibidor não-esteroidal da aromatase. Ele inibe a enzima por se ligar competitivamente à porção heme da subunidade do citocromo P450, resultando em uma redução da biossíntese de estrógenos⁽²³⁾. Com a redução da produção de estradiol aumenta-se a liberação endógena de FSH e LH⁽²⁴⁾; desta forma poderia ser utilizado para promover a EO. Em comparação ao CC, apresenta algumas vantagens potenciais: não causa depleção dos receptores de estrogênio; e é eliminado mais rapidamente do organismo, já que possui meia vida mais curta⁽²⁵⁾. Evidências recentes vêm mostrando que o letrozol pode ser mais eficaz que o clomifeno quando utilizado para se obter gravidez através de concepção natural, bem como nos casos de indução da ovulação em mulheres anovulatórias⁽²⁶⁾.

Objetivo

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão é identificar, analisar e resumir a evidência existente de ensaios clínicos randomizados que avaliaram protocolos de estimulação ovariana utilizados em mulheres submetidas às técnicas de reprodução assistida, comparando o efeito da estimulação ovariana mais acessível, utilizando citrato de clomifeno e/ou letrozol isolados ou associados ao hormônio folículo estimulante exógeno com ou sem antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas na fase folicular tardia com a estimulação ovariana padrão, que utiliza hormônio folículo estimulante exógeno (urinário ou recombinante) associado à agonista ou antagonista do hormônio liberador de gonadotrofinas para evitar o pico precoce do hormônio luteinizante, sem associar o uso de agentes orais.

Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Registro e critérios de elegibilidade

Esta revisão foi registrada no PROSPERO (CRD42014010286). Foram considerados elegíveis apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que se encaixavam nos critérios a seguir:

- comparação: 1. EO usando CC e/ou LTZ sozinho vs. EO usando FSH exógeno associado ao agonista ou antagonista do GnRH; 2. EO usando CC e/ou LTZ combinado a baixa dose de FSH vs. EO usando FSH exógeno associado ao agonista ou antagonista do GnRH; 3. EO usando CC e/ou LTZ associado a baixa dose de FSH e antagonista do GnRH vs. EO usando FSH exógeno associado a agonista ou antagonista do GnRH;

- participantes: mulheres submetidas a EO para fertilização *in vitro* (FIV) e transferência de embrião.

Estudos que randomizaram embrião ou oócitos ao invés de casais não foram incluídos. Estudos “*cross-over*” foram considerados elegíveis, porém apenas os dados referentes à primeira fase do estudo foram utilizados em nossa revisão.

3.2 Métodos de busca para identificação dos estudos

Pesquisamos estudos usando os seguintes bancos de dados eletrônicos:

- *PubMed*,
- *Scopus*,
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),
- *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL),
- *Embase*,
- *PsycINFO*,
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS),
- *Controlled Trials*,
- *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* (WHO-ICTRP).

Pesquisamos protocolos de ensaios clínicos em andamento nos seguintes registros: ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov); Current Controlled Trials

(www.controlled-trials.com/isrctn/); and World Health Organization International Trials Registry Platform search portal (www.who.int/trialsearch/Default.aspx).

Pesquisamos também protocolos de estudos e estudos em andamento nas seguintes bases de registros de estudos clínicos: *ClinicalTrials.gov*, *Current Controlled Trials* e *ISRCTN*. A busca por resumos publicados em anais de congresso foi feita através da *Web of Science*.

Usamos os seguintes termos para realizar as buscas: (*clomifene* OR *clomiphene* OR *letrozole* OR *letrozol*) AND ((*in vitro fertilization*) OR (IVF) OR (*Intracytoplasmic Sperm*) OR (ICSI) OR (*embryo transfer*) OR (*blastocyst transfer*) OR (ART)) AND (*random* OR *randomised* OR *randomized* OR *trial*).

As listas de referências bibliográficas de cada um dos estudos incluídos e revisões relacionadas ao tema foram revisadas pelos autores em busca de outros estudos potencialmente elegíveis. Não foram colocadas limitações de idioma, data de publicação ou status de publicação.

3.3 Seleções dos estudos e extração de dados

Após a busca eletrônica, títulos e resumos foram revisados independentemente por dois autores (TNB e MNN), verificando duplicações e utilizando os critérios pré-estabelecidos para inclusão. Os mesmos autores avaliaram a inclusão dos registros potencialmente elegíveis; as divergências foram resolvidas por consulta a outro autor da revisão (WPM). As buscas manuais nas listas de referências foram realizadas pelos três autores.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos utilizando um formulário piloto de extração de dados projetado e testado pelos autores. Quando os estudos tinham mais de um registro, o relatório principal foi preferencialmente utilizado, porém extraímos dados adicionais dos demais registros, de maneira que um mesmo estudo tenha um único registro com várias referências. Quando necessário, nos correspondemos com os investigadores dos estudos para esclarecer qualquer questão.

3.4 Dados e resultados

Os dados referentes às características dos estudos incluídos e informações para avaliar riscos de viés foram extraídos. Os resultados primários foram

nascimento vivo e SHO. Os dados referentes à SHO moderada/grave, definidos por quaisquer critérios reconhecidos, foram incluídos⁽²⁷⁾. Os desfechos secundários foram: gravidez clínica, aborto por gravidez clínica⁽²⁸⁾, número de oócitos captados, número de ampolas de FSH (75UI) por mulher randomizada e número de ciclos cancelados por mulher alocada.

Os dados foram analisados com base no número necessário para tratar (NNT) quando possível. Entramos em contato com os autores dos estudos para obtenção de dados faltantes. Nos casos em que não obtivemos resposta, supusemos que a gravidez clínica não ocorreu e que nenhum oócito foi captado nos ciclos que foram cancelados. Quando apenas dois dos três desfechos foram reportados (gravidez em curso, gravidez clínica e aborto), o outro desfecho foi determinado pela fórmula: (número de gravidez em curso) = (número de gravidez clínica) – (número de aborto). Nos casos em que a dose total de FSH foi reportada em UI nós estimamos o número de ampolas dividindo o total da dose por 75. Nenhum outro pressuposto foi feito e apenas os dados disponíveis foram analisados para os outros resultados

3.5 Medidas de efeito das intervenções e síntese dos resultados

Para as variáveis binárias (nascimento vivo, gravidez clínica, SHO, aborto), usamos o risco relativo (RR) determinado pelo método de Mantel-Hanzsel (M-H) ou odds ratio (OR) pelo método de Peto. O método de Peto foi utilizado para SHO, pois é melhor para avaliar o efeito dos eventos raros. Para as variáveis contínuas (número de óvulos e ampolas de FSH utilizadas por ciclo) determinamos a diferença média (MD). A precisão das estimativas foi avaliada pelo intervalo de confiança (IC) de 95%. Consideramos a relevância clínica de todas as comparações levando em conta a precisão das estimativas. O modelo de efeitos aleatórios foi escolhido porque o real efeito não foi assumido como sendo o mesmo em todos os estudos; além disso, o modelo de efeitos aleatórios incorpora a heterogeneidade observada entre os estudos obtendo intervalos de confiança mais conservadores⁽²⁹⁾. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através do I^2 , qualquer heterogeneidade de estatística foi levada em conta na interpretação dos resultados e classificação da qualidade da evidência.

Os estudos foram subagrupados, dependendo do agente oral (CC ou LTZ), das drogas combinadas ao CC/LTZ (isolado, combinado com baixa dose de FSH, ou combinado com baixa dose de FSH + antagonista GnRH) e nas características das mulheres incluídas (apenas mulheres em que se espera má resposta ovariana, ou mulheres em que não se espera má resposta ovariana).

3.6 Análises adicionais

Realizamos análises de sensibilidade para verificar se as conclusões relativas aos desfechos primários seriam diferentes se os critérios de elegibilidade permitissem a inclusão apenas de estudos considerados como de baixo risco de viés.

3.7 Avaliações dos riscos de viés e qualidade da evidência

Para análise do risco de viés, foi utilizado o *Cochrane Collaboration's criteria for judging risk of bias*; os estudos foram classificados como apresentando risco de viés “baixo”, “alto” ou “incerto”. Dessa maneira avaliamos os seguintes riscos de viés:

- seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação);
- execução (mascaramento da intervenção nos participantes e dos autores);
- detecção (ocultação de resultado dos avaliadores);
- perda (dados incompletos nos resultados);
- reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados);
- qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

As avaliações foram incorporadas na interpretação dos resultados da revisão por meio de análises de sensibilidade. Para avaliar o risco de viés entre os estudos – principalmente o viés de publicação – nós planejamos utilizar o gráfico de funil para explorar a possibilidade de efeitos de estudos pequenos para os resultados primários, se mais de 10 estudos fossem disponíveis. Com o objetivo de minimizar o potencial impacto do risco de viés de informação garantimos uma pesquisa abrangente: não houve restrição de idioma, ampliamos a elegibilidade aos resumos de congressos e procuramos a duplicação de dados.

A qualidade da evidência foi classificada de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group*⁽³⁰⁾. Consideramos as limitações dos estudos (risco de viés), inconsistência, imprecisão, efeito indireto e viés de publicação. A qualidade da evidência por GRADE foi julgada como:

- **Alta qualidade** = estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito fica perto do observado nesta revisão;
- **Moderada qualidade** = estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito;
- **Baixa qualidade** = nossa confiança na estimativa de efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do observado nesta revisão;
- **Muito baixa qualidade** = temos muito pouca confiança na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que seja substancialmente diferente do observado nesta revisão.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Seleções dos estudos

A última busca eletrônica foi realizada em 27 de Dezembro de 2016. Encontramos um total de 2.105 registros: PubMed ($n=264$); Scopus ($n=756$); CENTRAL ($n=190$); CINAHL ($n=15$); Embase ($n=479$); PsycINFO ($n=0$); LILACS ($n=0$); Web of Science ($n=345$); ClinicalTrials ($n=51$); ISRCTN ($n=4$); WHO-ICTRP ($n=1$).

Foram excluídos 2.010 registros após exclusão baseada no título e resumo. Noventa e cinco registros foram considerados possivelmente elegíveis, sendo recuperados e avaliados na íntegra para elegibilidade:

- 10 estudos foram mantidos como aguardando classificação porque estão em andamento ou ainda não foram publicados⁽³¹⁻⁴⁰⁾ (**tabela 1**);

- 55 estudos foram excluídos por outros motivos⁽⁴¹⁻⁹⁵⁾: 24 estudos por serem não randomizados ou pseudorandomizados; 13 por utilizarem comparação inadequada; 9 utilizaram mesma dose de FSH nos dois grupos; 6 foi realizada IIU e não FIV (**tabela 2**)

- 22 estudos⁽⁹⁶⁻¹¹⁷⁾ (30 registros) foram incluídos nessa revisão.

O diagrama de fluxo do estudo está representado na **Figura 1**.

Figura 1 Diagrama de fluxo de seleção dos estudos.

Tabela 1 Estudos aguardando classificação.

Identificação do Estudo	Justificativa
Abdelbadie 2015 ⁽³⁴⁾	Aguardando classificação
Cenksoy 2013 ⁽³¹⁾	Aguardando classificação
Dar 2014 ⁽³⁵⁾	Aguardando classificação
Davis 2012 ⁽³⁶⁾	Aguardando classificação
Hurst 2013 ⁽⁴⁰⁾	Aguardando classificação
Moffat 2012 ⁽³⁷⁾	Aguardando classificação
Siristatidis 2011 ⁽³²⁾	Aguardando classificação
Vlahos 2014 ⁽³⁸⁾	Aguardando classificação
Yang 2013 ⁽³⁹⁾	Aguardando classificação
Zhang 2009 ⁽³³⁾	Aguardando classificação

Tabela 2 Estudos excluídos com justificativa.

Identificação do Estudo	Justificativa
Abdalla 1990 ⁽⁴¹⁾	Pseudo-randomizado
Altay 2007 ⁽⁴²⁾	Não randomizado
Ashrafi 2009 ⁽⁴³⁾	IUI
Barroso 2006 ⁽⁴⁴⁾	IUI
Bayly 1985 ⁽⁴⁵⁾	Não randomizado
Cakiroglu 2013 ⁽⁴⁶⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Collins 2009 ⁽⁴⁷⁾	Não randomizado
D'Amato 2004 ⁽⁴⁸⁾	Pseudo-randomizado
Davar 2010 ⁽⁴⁹⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Dhont 1995 ⁽⁵⁰⁾	Não randomizado
Engel 2002 ⁽⁵¹⁾	Não randomizado
Engel 2003 ⁽⁵²⁾	Comparação inapropriada
Fatemi 2008 ⁽⁵³⁾	Comparação inapropriada
Ferrier 1990 ⁽⁵⁴⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Fiedler 2001 ⁽⁵⁵⁾	Informação insuficiente, autores não responderam ao contato por email
Fouda 2011 ⁽⁵⁶⁾	Comparação inapropriada
Garcia-Velasco 2009 ⁽⁵⁷⁾	Comparação inapropriada
Goldman 2014 ⁽⁵⁸⁾	IUI
Grabia 2006 ⁽⁵⁹⁾	Não randomizado
Grochowski 1995 ⁽⁶⁰⁾	Não randomizado
Hedon 1993 ⁽⁶¹⁾	Comparação inapropriada
Imoedemhe 1987 ⁽⁶²⁾	Comparação inapropriada
Ingerslev 2001 ⁽⁶³⁾	Comparação inapropriada
Jutras 1991 ⁽⁶⁴⁾	Informação insuficiente, autores não responderam ao contato por email.
Khattab 2007 ⁽⁶⁵⁾	Não randomizado
Kingsland 1992 ⁽⁶⁶⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Kruger 1993 ⁽⁶⁷⁾	Não randomizado
Kubik 1990 ⁽⁶⁸⁾	Pseudo-randomizado
Long 1995 ⁽⁶⁹⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
MacDougall 1994 ⁽⁷⁰⁾	Comparação inapropriada
MacLachlan 1989 ⁽⁷¹⁾	Não randomizado
Macnamee 1989 ⁽⁷²⁾	Pseudo-randomizado
Mansour 2003 ⁽⁷³⁾	Não randomizado
Neveu 1987 ⁽⁷⁴⁾	Não randomizado
Nikolettos 2001 ⁽⁷⁵⁾	Não randomizado
Oktay 2007 ⁽⁷⁶⁾	Comparação inapropriada
Oktay 2008 ⁽⁷⁷⁾	Estudo cancelado antes do recrutamento
Olivennes 2006 ⁽⁷⁸⁾	Não randomizado
Ozmen 2009 ⁽⁷⁹⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Parihar 2008 ⁽⁸⁰⁾	IUI
Perin 1993 ⁽⁸¹⁾	IUI
Ranoux 2010 ⁽⁸²⁾	Não randomizado
Rauch 2009 ⁽⁸³⁾	Comparação inapropriada
Reindollar 2011 ⁽⁸⁴⁾	IUI
Rogers 1986 ⁽⁸⁵⁾	Não randomizado
Salat-Baroux 1988 ⁽¹¹⁸⁾	Comparação inapropriada
Schoolcraft 2008 ⁽⁸⁷⁾	Pseudo-randomizado
Serafini 2005 ⁽⁸⁸⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Verpoest 2006 ⁽⁸⁹⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Vuleta 1996 ⁽⁹⁰⁾	Não randomizado
Wagman 2006 ⁽⁹¹⁾	Comparação inapropriada
Weigert 2002 ⁽⁹³⁾	Comparação inapropriada
Willian 2002 ⁽⁹²⁾	Não randomizado
Yasa 2013 ⁽⁹⁴⁾	Mesma dose de FSH diária nos dois braços do estudo
Zhang 2015 ⁽⁹⁵⁾	Não randomizado

4.2 Características dos estudos incluídos e risco de viés entre os estudos

Os estudos incluídos foram subdivididos em seis grupos a depender do estímulo utilizado e do tipo de população em que foi feito. As principais características dos estudos incluídos estão reportadas na **Tabela 3**. O resumo dos riscos de viés está representado na **Figura 2** e nos *Forests plots* (**Figuras 3 a 28**).

Sete estudos (de 11 registros) avaliaram CC em mulheres em que se espera má resposta ovariana: um estudo usando CC isolado (Ragni 2012)^(110, 119, 120), dois estudos utilizaram CC + baixa dose de FSH (Ashrafi 2005⁽⁹⁶⁾, Karimzadeh 2010^(103, 121)), e quatro estudos com CC + baixa dose de FSH + antagonista GnRH (Fujimoto 2014⁽¹¹⁶⁾, Martínez 200⁽¹⁰⁷⁾, Revelli 2014⁽¹¹¹⁾, Youssef 2011^(114, 122)).

Nove estudos (de 11 registros) avaliaram CC em mulheres em que não se espera má resposta: sete usando CC + baixa dose de FSH (Fenichel 1988⁽⁹⁸⁾, Grochowski 1999⁽¹¹⁷⁾, Harrison 1994⁽¹⁰²⁾, Karimzadeh 2011^(104, 123), Shelton 1991⁽¹¹²⁾, Tummon 1992⁽¹¹³⁾, Zhang 2016^(115, 124)) e dois estudos com CC + baixa dose de FSH + antagonista GnRH (Dastidar 2010⁽¹⁰⁰⁾, Lin 2006⁽¹⁰⁶⁾).

Quatro estudos (de 6 registros) avaliaram LTZ em mulheres em que se espera má resposta ovariana: dois utilizando LTZ + baixa dose de FSH (Goswami 2004⁽¹⁰¹⁾, Lee 2011^(105, 125)) e dois com LTZ + baixa dose de FSH + antagonista GnRH (Bastu 2016^(97, 126), Mohsen 2013⁽¹⁰⁸⁾).

Dois estudos (de 2 registros) avaliaram LTZ em mulheres em que não se espera má resposta: LTZ + baixa dose de FSH + antagonista (Galal 2012^(99, 127), Mukherjee 2012⁽¹⁰⁹⁾).

Tabela 3 Características dos estudos incluídos.

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Intervenção	DR	Risco de viés					
									1	2	3	4	5	6
CC isolado														
Ragni 2012 ^(110, 119, 120)	Itália (2008-2010)	AI	Esperada MR	145	38,6±2,9	22±3			L	L	L	L ^a	L	L
			18–42a; ≤3 ciclos FIV prévios ; não usar MESA-TESE	146	38,5±3,1	22±3	CC 150 mg/dia dias 3-7 vs agonista curto (hMG 300 UI/dia)	NV						
CC + FSH														
Ashrafi 2005 ⁽⁹⁶⁾	Irã (2003-2004)	AI	Esperada MR	34	NR	NR	CC 100mg/dia dias 3-7 + hMG 150UI/dia a partir do dia 6 vs agonista curto (hMG 225UI/dia)	NR	U ^b	L	L	L ^a	L	L
				97	NR	NR								
Fenichel 1988 ⁽⁹⁸⁾	França (NR)	AI	Não esperada MR	10	33,5	NR	CC 200mg/dia dias 3-7 + hMG 125 UI dias 4/6/8/10 vs agonista longo (hMG 225UI/dia)	GC	L	L	L	L	L	L
			≤38a; infertilidade tubárea; ≤3 FIV prévias	20	31	NR								

Tabela 3 Continuação

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)	Intervenção	DR	Risco de viés					
									1	2	3	4	5	6
Grochowski 1999 ⁽¹¹⁷⁾	Polônia (1996-1998)	AI	Não esperada MR	164	29,8±3,8	NR	CC 100mg/dia dias 2-6 + hMG 125 UI dias 4/6/8/10 vs agonista longo (hMG 150-225UI/dia)	GC	L	L	L	L	L	L
			<36a; 1º FIV	160	30,5±3,6	NR								
Harrison 1994 ⁽¹⁰²⁾	Irlanda (1992)	AI	Não esperada MR	50	34,4±3,4	NR	CC 100mg/dia dias 2-6 + hMG 150UI/dia a partir do dia 4 vs agonista curto (hMG 225UI/dia)	NV	L	L	L	L	L	L
			1º FIV	100	34,0±3,6	NR								
Karimzadeh 2010 ^(103, 121)	Irã (2008)	AI	Não esperada MR	121	29,4 ± 2,4	25±2	CC 100mg/dia dias 3-7 + FSH 75 UI/dia a partir do dia 5 vs agonista longo (FSH 150-225UI/dia)	GC	L	L	L	L ^a	L	L
			18-35a; ciclo regular; FSH <10, IMC 18-30; 1º FIV	122	30,0 ± 2,3	26±2								
Karimzadeh 2011 ^(104, 123)	Irã (2008-2010)	AI	Esperada MR				CC 100mg/dia dias 3-7 + hMG 225-300UI/dia a partir do dia 5 vs agonista longo (rFSH/ hMG 225-300UI/dia)	GC	U ^c	L	L	L	L	L
			≥38a; ≥ 1 falha em ciclo prévio; ≤ 3 oócitos captados	79	39.4±1.4	25±3								
				80	39.7±1.6	25±2								

Tabela 3 Continuação

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)	Intervenção	DR	Risco de viés					
									1	2	3	4	5	6
Shelton 1991 ⁽¹¹²⁾	Reino Unido (NR)	AI	Não esperada MR											
			≤46a; 1º FIV boa resposta prévia	151	33.2±0.4	NR	CC 100mg/dia dias 2-7 + hMG 150UI a partir do dia 5 vs agonista curto (hMG 225UI/dia a partir do dia 2)	NV	H ^d	L	L	L	L	L
				222	34.2±0.3	NR								
Tummon 1992 ⁽¹¹³⁾	Canadá (1989-1991)	AI	Não esperada MR											
			1º FIV	229	31.5±4.5	NR	CC 100mg/dia dias 5-9 + hMG 75UI/dia a partir do dia 6 vs agonista curto (hMG 75-225UI/dia)	GC	U ^c	L	L	L	L	L
				179	31.6±4.0	NR								
Zhang 2016 ^(115, 124)	EUA e Países Baixos (2009-2013)	AI	Não esperada MR											
			1º FIV; sem comorbidades; IMC normal.	285 279	32.4±3.6 31.9±4.0	25±4 25±4	CC 50mg/dia a partir do dia 3 + hMG/rFSH 75-150 UI/dia dias 4-7 vs agonista longo (rFSH/hMG 150-300UI/dia a partir dos dias 3)	NV	L	L	L	L	L	H ^e

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Intervenção	DR	Risco de viés					
									1	2	3	4	5	6
CC+FSH+Ant														
Dastidar 2010 ⁽¹⁰⁰⁾	Índia (NR)	R	Não esperada MR	58	28.6	NR	CC dias 2-6 + rFSH 100-150UI dias 3/5 e diariamente após dia 7 + antagonista quando folículo ≥14mm vs agonista curto (rFSH 200-225UI/dia)	GC	U	U	L	U	U	H ^f
				58	29.0	NR								
Fujimoto 2014 ⁽¹¹⁶⁾	Japão (NR)	R	Esperada MR	44	NR	NR	CC 100mg/dia dias 3-7 + hMG a partir do dia 9 (dose NR) + antagonista quando folículo≥14mm vs antagonista (hMG dose NR)	NV	U	U	L	U	L	H ^f
				45	NR	NR								
Lin 2006 ⁽¹⁰⁶⁾	Taiwan (2003-2004)	AI	Não esperada MR 20-38a; 1º FIV; IMC normal; fator infertilidade masculino	60	31.3±4.4 vs	NR	CC 100mg/dia dias 3-7 + hMG 150-300UI dias 4/6/8 + antagonista quando folículo ≥14mm vs agonista longo (hMG/FSH 150-300UI/dia)	NV	L	L	L	L	L	L
				60	30.7±4.4	NR								

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Intervenção	DR	Risco de viés						
									1	2	3	4	5	6	
Martínez 2003 ⁽¹⁰⁷⁾	Espanha (2002-2003)	AI	Esperada MR	46	38.2+-3.7	NR	CC 100mg/dia dias 4-8 + rFSH 150UI/dia a partir do dia 5 + antagonista a partir do dia 7 vs antagonista (hMG 150UI + rFSH 150UI/dia a partir do dia 2)	NV	U ^c	L		L	L	L	L
				44	39.2+-4.3	NR									
Revelli 2014 ⁽¹¹¹⁾	Itália (NR)	AI	Esperada MR	355	38.5±3.4	23±4	CC 100mg/dia dias 2-6 + hMG 150UI/dia a partir do dia 5 + antagonista a partir do dia 8 vs agonista longo (hMG 300-450UI/dia)	NV	L	L	L	L	L	L	L
			1º FIV												
Youssef 2011 ^(114, 122)	Egito (2004-2009)	R	Esperada MR	35	38.2±1.4	NR	CC 100mg/dia dias 2-6 + hMG 225UI/dia a partir do dia 7 + antagonista (NR quando) vs agonista longo (hMG 300UI/dia)	GC	L	U	L	U	L	H ^f	
			20-42a; BMI <27	35	38.8±1.3	NR									

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Intervenção	DR	Risco de viés						
									1	2	3	4	5	6	
Martínez 2003 ⁽¹⁰⁷⁾	Espanha (2002-2003)	AI	Esperada MR	46	38.2+-3.7	NR	CC 100mg/dia dias 4-8 + rFSH 150UI/dia a partir do dia 5 + antagonista a partir do dia 7 vs antagonista (hMG 150UI + rFSH 150UI/dia a partir do dia 2)	NV	U ^c	L		L	L	L	L
				44	39.2+-4.3	NR									
Revelli 2014 ⁽¹¹¹⁾	Itália (NR)	AI	Esperada MR	355	38.5±3.4	23±4	CC 100mg/dia dias 2-6 + hMG 150UI/dia a partir do dia 5 + antagonista a partir do dia 8 vs agonista longo (hMG 300-450UI/dia)	NV	L	L	L	L	L	L	L
			1º FIV												
Youssef 2011 ^(114, 122)	Egito (2004-2009)	R	Esperada MR	35	38.2±1.4	NR	CC 100mg/dia dias 2-6 + hMG 225UI/dia a partir do dia 7 + antagonista (NR quando) vs agonista longo (hMG 300UI/dia)	GC	L	U	L	U	L	H ^f	
			20-42a; BMI <27	35	38.8±1.3	NR									

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (kg/m²)	Intervenção	DR	Risco de viés					
									1	2	3	4	5	6
LTZ + FSH														
Goswami 2004 ⁽¹⁰¹⁾	India (2002-2003)	AI	Esperada MR	13	38.5±1.7	26±3	LTZ 2,5mg/dia dias 3-7 + FSH 75 UI/dia dias 3-8 vs agonista longo (rFSH 300 UI/dia)	GC	L	L	L	L	L	L
			>35a	25	39.1±1.1	27±4								
Lee 2011 ^(105, 125)	China (NR)	AI	Esperada MR	26	37.3±2.4	21±2	LTZ 2,5mg/dia dias 2-6 + hMG 150UI/dia a partir do dia 6 vs antagonista quando folículo ≥12mm (hMG 225UI/dia a partir do dia 3)	NV	L	L	L	L	L	L
			>35a	27										
LTZ + FSH + Ant														
Bastu 2016 ^(97, 126)	Turquia (2014-2015)	AI	Esperada MR	33	37.5 ± 4.1	23±2	LTZ 5mg/dias por 5 dias + hMG 150UI/dia a partir do dia 3 + antagonista fixo a partir do dia 6 vs antagonista fixo (hMG 300-450UI/dia a partir do dia 3)	GC	L	L	L	L	L	L
				62	36.0 ± 3.3	25±3								

Tabela 3 Continuação

Estudo	País	SP	Critério elegibilidade	N	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	Intervenção	DR	Risco de viés					
									1	2	3	4	5	6
Galal 2012 ^(99, 127)	Egito (NR)	R	Não esperada MR											
			Mulheres SOP	20	NR	NR	LTZ 10mg/dia dias 2-6 + hMG 150-225UI/dia a partir do dia 7 + antagonista (quando NR) vs antagonista (hMG 150-225UI a partir do dia 2)	GC	U	U	L	U	L	H ^f
				20	NR	NR								
Mohsen 2013 ⁽¹⁰⁸⁾	Egito (2010-2012)	AI	Esperada MR											
			IMC<30 ≥1 FIV; sem comorbidades	30	38.3±3.2	23±3	LTZ 5mg/dia dias 2-6 + hMG 150UI/dia a partir do dia 7 + Antagonista quando fol≥14mm vs agonista curto (hMG 300 UI/dia a partir do dia 3)	GC	L	L	L	L	L	L
				30	38.1±3.8	23±2								
Mukherjee 2012 ⁽¹⁰⁹⁾	Índia (2009-2010)	AI	Não esperada MR				LTZ 5mg/dia dias 3-7 + FSH 75UI/dia a partir do dia 5 + Antagonista quando folículo ≥14mm vs antagonista (FSHr 150-225IU/dia a partir do dia 2)							
			25-35a; TESA por azoospermia	42	28±4.8	24±4		NV	L	L	L	L	L	L
				52	29±4.8	23±4								

Legenda tabela 3

SP = status de publicação; AI = artigo na íntegra; R = resumo.

1 = Seleção; 2 = Execução; 3 = Detecção; 4 = Atrito; 5 = Publicação; 6 = Outras fontes de viés.

H = alto risco de viés; L = baixo risco de viés; U = risco incerto de viés.

N = número de participantes; MR = má resposta; NV = nascimento vivo; GC = gravidez clínica; NR = não reportado.

a = perda de participantes $\leq 10\%$, análise do NNT possível; b = não reportado método da randomização ou da alocação; c = método de randomização adequado mas não descrito ocultação da alocação; d = método de randomização inadequado; e = diferente política de transferência de embriões entre os grupos; braço do estudo transferiu apenas um embrião congelado e controle transferiu 1-2 embriões frescos; f = não publicado na íntegra, não reportou dados suficientes para permitir o julgamento do risco de viés.

	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)	Other bias
Ashrafi 2005	?	?	+	+	+	+	+
Bastu 2016	+	+	+	+	+	+	+
Fenichel 1988	+	+	+	+	+	+	+
Fujimoto 2014	?	?	?	+	?	?	-
Galal 2012	?	?	?	+	?	+	-
Gosh Dastidar 2010	?	?	?	+	?	?	-
Goswami 2004	+	+	+	+	+	+	+
Grochowski 1999	+	+	+	+	+	+	+
Harrison 1994	+	+	+	+	+	+	+
Karimzadeh 2010	+	+	+	+	+	+	+
Karimzadeh 2011	+	?	+	+	+	+	+
Lee 2011	+	+	+	+	+	+	+
Lin 2006	+	+	+	+	+	+	+
Martinez 2003	+	?	+	+	+	+	+
Mohsen 2013	+	+	+	+	+	+	+
Mukherjee 2012	+	+	+	+	+	+	+
Ragni 2012	+	+	+	+	+	+	+
Revelli 2014	+	+	+	+	+	+	+
Shelton 1991	-	-	+	+	+	+	+
Tummon 1992	+	?	+	+	+	+	+
Youssef 2011	+	+	?	+	?	+	-
Zhang 2016	+	+	+	+	+	+	-

Figura 2 – Resumo dos riscos de viés

4.3 Resultados dos estudos individuais e síntese dos resultados

4.3.1 Desfechos para grupo de mulheres em que se espera má resposta comparando clomifeno com estimulação padrão

Não observamos diferença significativa para os desfechos nascimento vivo (RR 0,9, IC de 95% de 0,6 a 1,2, evidência de moderada qualidade) e gravidez clínica (RR 1,0, IC 95% 0,8 a 1,4, evidência de moderada qualidade). No entanto, quando avaliamos o consumo de FSH, houve uma redução considerável (MD -18, IC 95% -21 a -15 ampolas de 75UI, evidência de moderada qualidade). Para os outros resultados as estimativas foram muito imprecisas ou de muito baixa qualidade, não sendo possíveis conclusões. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados nas **Figuras 3-8**. A síntese desses resultados está representada na **Tabela 4**.

Figura 3: *Forest plot* para nascidos vivos considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 4: *Forest plot* para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 5: Forest plot para aborto considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 6: Forest plot para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 7: Forest plot para oócitos captados considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 8: Forest plot para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

4.3.2 Desfechos para grupo de mulheres em que se espera má resposta comparando letrozol com estimulação padrão

Não se observou diferença significativa no número de oócitos captados (DM - 0,4, IC 95% -0,9 a +0,1 oócitos, alta qualidade de evidência), ao passo que houve redução importante no consumo de FSH (DM -35, IC 95% -47 a -23 ampolas de 75UI, evidência de moderada qualidade). Para os outros resultados, a estimativa foi muito imprecisa ou a qualidade da evidência muito baixa, não permitindo conclusões. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados nas **Figuras 9-14**. A síntese desses resultados está representada na **Tabela 4**.

Figura 9: Forest plot para nascido vivo considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 10: Forest plot para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 11: *Forest plot* para aborto considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 12: *Forest plot* para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 13: Forest plot para número de oócitos captados considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 14: Forest plot para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

4.3.3 Desfechos para grupo de mulheres em que não se espera má resposta comparando clomifeno com estimulação padrão

Não se observou diferença significativa para os desfechos nascimento vivo (RR 0,9, IC 95% 0,7 a 1,1, evidência de moderada qualidade) e gravidez clínica (RR 1,0, IC 95% 0,8 a 1,1, evidência de alta qualidade). Observou-se redução considerável nos desfechos SHO (OR 0,2, IC 95% 0,1 a 0,3, evidência de moderada qualidade) e consumo de FSH (DM -19, IC 95% -23 a -15 ampolas de 75UI, alta qualidade de evidência). Por outro lado, houve redução significativa no número de oócitos captados (DM -5, IC 95% -6 a -3 oócitos, alta qualidade de evidência). Para os demais desfechos não foram possíveis conclusões, pois as estimativas foram muito imprecisas ou a qualidade da evidência foi muito baixa. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados nas **Figuras 15-21**. A síntese desses resultados está representada na **Tabela 5**.

Figura 15: Forest plot para nascidos vivos considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 16: Forest plot para síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 17: Forest plot para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 18: Forest plot para aborto considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 19: Forest plot para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 20: Forest plot para número de óocitos captados considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 21: Forest plot para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo clomifeno vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

4.3.4 Desfechos para grupo de mulheres em que não se espera má resposta comparando letrozol com estimulação padrão

Na comparação entre grupo de mulheres em que não se espera má resposta ovariana que usou letrozol houve redução considerável no consumo de FSH (DM - 12, IC 95% -18 a -8 ampolas de 75UI, evidência de moderada qualidade). O risco de SHO também foi menor no grupo letrozol (OR 0,1, IC 95% 0,03 a 0,58, evidência de baixa qualidade). Para os demais desfechos, não foram possíveis conclusões pois as estimativas foram muito imprecisas ou a qualidade da evidência foi considerada muito baixa. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados nas **Figuras 22-28**. A síntese desses resultados está representada na **Tabela 5**.

Figura 22: Forest plot para nascido vivo considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 23: Forest plot para síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 24: Forest plot para gravidez clínica considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 25: Forest plot para aborto considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 26: *Forest plot* para taxa de cancelamento considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 27: *Forest plot* para número de óocitos captados considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Figura 28: *Forest plot* para consumo de FSH (ampolas 75UI) considerando a estimulação no grupo letrozol vs. padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana. Legenda do risco de viés: A (geração de sequência aleatória) e B (ocultação de alocação) = viés de seleção, C = viés de execução (mascaramento da intervenção aos participantes e dos autores); D = viés de detecção (ocultação de resultado dos avaliadores); E = viés de perda (dados incompletos nos resultados); F = viés de reportagem seletiva (publicação parcial dos resultados); e G = qualquer outra fonte potencial de viés (por exemplo, diferença na idade das participantes).

Tabela 4 Resumo dos achados para estimulação ovariana: clomifeno ou letrozol versus estimulação padrão em mulheres em que se espera má resposta ovariana.

Análise primária						Análise sensibilidade							
Clomifeno (MR)	Estudos	N	RR/DM*	IC 95%	I²	Estudos	N	RR/DM	IC 95%	I²	Interpretação	QoE	
Nascimento vivo	5	1165	0,87	0,62 a 1,22	0%	3	986	0,78	0,53 a 1,14	0%	Sem diferença significativa	Moderada¹	
Gravidez clínica	5	1305	1,02	0,78 a 1,35	0%	2	986	0,87	0,62 a 1,22	0%	Sem diferença significativa	Moderada¹	
Aborto	3	134	1,25	0,69 a 2,26	0%	2	116	1,56	0,76 a 3,21	0%	Muito impreciso para conclusões	N/A	
Cancelamento de ciclo	4	1207	2,14	0,96 a 4,75	83%	2	986	2,19	0,45 a 10,7	92%	N/A	Muito baixa²	
Oócitos captados	3	584	+0,1	-1,1 a + 1,3	88%	1	291	-0,8	-1,2 a -0,4	N/A	N/A	Muito baixa³	
Ampolas FSH	2	249	-17,6	-20,6 a - 14,5	0%	0					CC reduz consumo de FSH	Moderada⁴	
Letrozol (MR)	Estudos	N	RR/DM*	IC 95%	I²	Estudos	N	RR/DM	IC 95%	I²	Interpretação	QoE	
Nascimento vivo	1	53	2,60	0,55 a 12,2	N/A	1	53	2,60	0,55 a 12,2	N/A	Muito impreciso para conclusões	N/A	
Gravidez clínica	4	246	0,97	0,55 a 1,70	0%	4	246	0,97	0,55 a 1,70	0%	Muito impreciso para conclusões	N/A	
Aborto	1	10	0,14	0,01 a 2,21	N/A	1	10	0,14	0,01 a 2,21	N/A	Muito impreciso para conclusões	N/A	
Cancelamento de ciclo	3	151	1,39	0,66 a 2,96	0%	3	151	1,39	0,66 a 2,96	0%	Muito impreciso para conclusões	N/A	
Oócitos captados	4	246	-0,4	-0,9 a +0,1 -47,3 a -	29%	4	246	-0,4	-0,9 a +0,1 -47,3 a -	29%	Sem diferença significativa	Alta	
Ampolas FSH	3	193	-35,2	23,0	99%	3	193	-35,2	23,0	99%	LTZ reduz consumo de FSH	Altaª	

MR = má resposta (esperada); RR = risco relativo; DM = diferença média; IC = intervalo de confiança; QoE = qualidade da evidência; N/A = não aplicável. * = Nascimento vivo, gravidez clínica, aborto e cancelamento de ciclo representado como RR; SHO expresso como *odds ratio*; número de oócitos captados e ampolas de FSH reportados como DM.

Razões para rebaixamento da QoE: 1 = imprecisão; 2 = séria imprecisão (poucos eventos ou intervalo de confiança muito grande) e inconsistência; 3 = imprecisão e séria inconsistência (grande heterogeneidade e diferença entre os subgrupos); 4 = limitação dos estudos. Observações considerando o julgamento da QoE: a = apesar da heterogeneidade, todos os estudos mostraram grande redução no consumo do FSH.

Tabela 5 Resumo dos achados para estimulação ovariana: clomifeno ou letrozol versus estimulação padrão em mulheres em que não se espera má resposta ovariana.

Clomifeno	Estudos	N	RR/DM*	IC 95%	I²	Estudos	N	RR/DM	IC 95%	I²	Interpretação	QoE
Nascimento vivo	4	1207	0,90	0,74-1,10 0,07 a	36%	2	270	0,99	0,75 a 1,31 0,07 a	0%	Sem diferença significativa	Moderada ¹
SHO	4	1251	0,15	0,32 0,82 a	0%	4	1251	0,15	0,32 0,89 a	0%	CC reduz OHSS	Moderada ¹
Gravidez clínica	9	2328	0,95	1,11 0,59 a	44%	5	867	1,06	1,26 0,60 a	0%	Sem diferença significativa	Alta
Aborto	4	610	0,83	1,19 0,22 a	0%	2	143	1,21	2,43 0,10 a	0%	Muito impreciso para conclusões	N/A
Cancelamento de ciclo	3	1215	1,20	6,52	90%	2	807	0,67	4,35	75%	Muito impreciso para conclusões	N/A
Oócitos captados	8	1631	-4,6	-6,1 a -3,0 -22,6 a -	95%	6	1431	-4,9	-6,5 a -3,2 -23,7 a -	92%	CC reduz número de oócitos captados	Alta ^a
Ampolas FSH	7	1939	-18,6	14,6	99%	6	1431	-18,9	14,2	99%	CC reduz consum de FSH	Alta ^b
Letrozol	Estudos	N	RR/DM*	IC 95%	I²	Estudos	N	RR/DM	IC 95%	I²	Interpretação	QoE
Nascimento vivo	1	94	2,17	0,68 a 6,91 0,03 a	N/A	1	94	2,17	0,68 a 6,91 0,03 a	N/A	Muito impreciso para conclusões	N/A
SHO	1	94	0,14	0,58 0,74 a	N/A	1	94	0,14	0,58 0,62 a	N/A	LTZ reduz OHSS	Baixa ²
Gravidez clínica	2	134	1,21	1,99 0,41 a	0%	1	94	1,09	1,92 0,41 a	N/A	Muito impreciso para conclusões	Baixa ³
Aborto	1	32	0,70	1,20	N/A	1	32	0,70	1,20	N/A	Muito impreciso para conclusões	N/A
Cancelamento de ciclo	1	94	**	**	**	1	94	**	**	**	Muito impreciso para conclusões	N/A
Oócitos captados	2	134	-2,68	-7,7 a +2,4 -17,6 a -	90%	1	94	-0,3	-1,3 a +0,7 -17,6 a -	N/A	Muito impreciso para conclusões	Muito baixa ⁴
Ampolas FSH	2	134	-12,64	7,6	98%	1	94	-15,1	7,6	N/A	LTZ reduz FSH consumption	Moderada ^{5,b}

RR = risco relativo; DM = diferença média; IC = intervalo de confiança; QoE = qualidade da evidência; N/A = não aplicável. * = Nascimento vivo, gravidez clínica, aborto e cancelamento de ciclo representado como RR; SHO expresso como *odds ratio*; número de oócitos captados e ampolas de FSH reportados como DM. ** = o número de ciclos cancelados nesse estudo foi zero em ambos grupos, não permitindo estimar o RR. Razões para rebaixamento da QoE: 1 = imprecisão; 2 = séria imprecisão; 3 = imprecisão e limitações dos estudos; 4 = imprecisão, inconsistência e limitações dos estudos; 5 = limitações dos estudos. Observações considerando o julgamento da QoE: a = apesar da heterogeneidade, todos os estudos mostraram grande redução no número de oócitos captados; b = apesar da heterogeneidade, todos os estudos mostraram grande redução no consumo do FSH.

4.4 Riscos de viés entre os estudos

A realização do gráfico de funil não foi possível porque os desfechos avaliados nos diferentes subgrupos não incluíram 10 ou mais estudos. Nós encontramos um registro de *trial* de estudo controlado randomizado com o status “completo” de 2 anos atrás mas que ainda não foi publicado⁽⁴⁰⁾.

4.5 Análises adicionais

A análise de subgrupos separando os estudos com base no agente oral utilizado combinado com baixa dose de FSH, ou com baixa dose de FSH + antagonista do GnRH está representado nos *forest plots* (**figuras 4 a 28**). A análise de sensibilidade, mantendo apenas os estudos considerados como baixo risco de viés, está apresentada na **Tabela 3**.

Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais resultados

Existem diferentes protocolos que utilizam agentes orais como clomifeno ou letrozol na estimulação ovariana para reduzir o total de consumo de FSH e o número de injeções. Além disso, o grupo de mulheres submetidas a esses tratamentos apresentam respostas ovarianas diversas.

Mais de 4.000 mulheres foram incluídas nesta revisão. Dos estudos incluídos, 16 avaliaram o efeito do CC para uma estimulação mais amigável, sendo que 7 deles incluíram apenas pacientes em que se espera má resposta, com um total de 1445 mulheres. Foram incluídas 2328 mulheres no grupo de pacientes em que não se espera má resposta. Para o grupo LTZ, foram incluídos, no total, 6 estudos, sendo 4 de pacientes em que se espera MR (246 mulheres) e 2 estudos de pacientes em que não se espera MR (134 mulheres).

Apesar de 9 dos 22 estudos terem sido classificados como estudos com risco incerto ou alto risco de viés em pelo menos um dos itens, as análises de sensibilidade excluindo esses estudos mostraram estimativas semelhantes às análises principais, aumentando assim o nosso nível de confiabilidade nessas estimativas.

Para o grupo que incluiu pacientes em que se espera MR, nós observamos que a estimulação com CC não apresentou impacto significativo no número de nascidos vivos e gravidez clínica quando comparado com a EO padrão, mas houve uma redução importante no número de ampolas de FSH utilizadas. Para o desfecho oócitos captados, observamos grande heterogeneidade (I^2 88%) entre os estudos porque, apesar de todos mostrarem redução com o uso de CC, sua magnitude foi variável. Isso pode ser explicado pelos diferentes tipos de protocolos utilizados, que utilizaram diferentes doses de FSH nos ciclos com CC. Eles se diferenciaram no grau de estimulação ovariana, levando a uma variável, mas permanecendo reduzido o número de oócitos captados. A taxa de aborto não permitiu conclusões devido a evidências muito imprecisas para esse desfecho. Em relação à taxa de cancelamento, as evidências disponíveis foram classificadas como muito baixas não sendo possíveis conclusões.

No grupo que avaliou o uso de letrozol em mulheres em que se espera MR a evidência foi classificada como alta para os desfechos oócitos captados e ampolas de FSH utilizadas. Não se observou diferença significativa no número de oócitos captados e o uso do LTZ reduziu o consumo de FSH. A heterogeneidade obtida para o desfecho ampolas de FSH foi alta (I^2 99%), apesar de todos os estudos demonstrarem essa redução. Para os demais desfechos os dados disponíveis foram muito imprecisos, não permitindo conclusões.

Para o grupo de mulheres em que não se espera má resposta ovariana, nós observamos que a EO com clomifeno apresentou taxas similares de nascimento vivo e gravidez clínica (evidência de moderada qualidade, sendo rebaixada um nível por imprecisão). Além disso, também com evidência de moderada qualidade, observamos que no grupo CC houve redução significativa do risco de SHO quando comparado a EO padrão. Apesar disso, o uso CC reduz o número de oócitos captados (evidência de alta qualidade). Para os desfechos aborto e cancelamento de ciclos, os achados foram muito imprecisos, não sendo possíveis conclusões.

Para o último subgrupo, que avaliou o uso de letrozol em mulheres em que não se espera MR, a evidência foi considerada de moderada qualidade para o consumo de FSH, mostrando redução no grupo LTZ. Com uma evidência de baixa qualidade, observamos que o uso do LTZ reduziu o risco de SHO, sendo rebaixada por séria imprecisão. Para os demais desfechos, não foram possíveis conclusões, pois a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, ou achada muito imprecisa para conclusões.

5.2 Limitações desta revisão

A principal limitação desta revisão está nas diferentes estratégias para utilizar CC ou LTZ, que é uma grande fonte de heterogeneidade em todos os estudos, reduzindo a qualidade geral da evidência e, portanto, reduzindo a aplicabilidade clínica dos achados. Nesta revisão, tentamos separar os estudos em subgrupos mais uniformes; no entanto, o número de participantes em vários subgrupos ainda não é alto, levando a estimativas muito imprecisas. Além disso, o número de estudos em cada um desses subgrupos ainda foi insuficiente para permitir a análise do gráfico de funil, que avaliaria o risco de viés de publicação.

Por outro lado, realizamos uma busca abrangente, e as análises de subgrupos permitiram reunir resultados de estudos semelhantes. Acreditamos que esta revisão resume as evidências disponíveis no campo, fornecendo uma visão imparcial sobre os efeitos da substituição (pelo menos parcialmente) de algumas das injeções de FSH por agentes orais.

Outra limitação desta revisão é não ter avaliado o potencial efeito sobre os desfechos perinatais adversos e defeitos congênitos. Os resultados de alguns estudos publicados recentemente sugerem que o uso desses agentes orais para estimulação ovariana não aumenta significativamente esses riscos. Um estudo concluiu que o LTZ diminui o risco de aborto espontâneo e não aumenta o risco de grandes anomalias congênitas, resultados adversos na gravidez ou neonatais, em comparação com ciclos naturais em pacientes submetidos à FIV/ICSI⁽¹²⁹⁾.

5.3 Comparação com outras revisões

Identificamos quatro outras revisões sistemáticas recentemente publicadas avaliando questões mais específicas^(10, 130-132).

Uma revisão sistematizada da Cochrane publicada em 2012 avaliou se o citrato de clomifeno combinado com gonadotrofinas (com ou sem antagonista) é diferente da estimulação ovariana padrão apenas com gonadotrofinas. Esta revisão incluiu 14 estudos e teve conclusões semelhantes: não há evidência de que o CC associado a gonadotrofinas (com ou sem GnRH) difira significativamente do uso de protocolos com gonadotrofinas associadas a agonista do GnRH em pacientes submetidas a tratamento de FIV, quando avaliados os desfechos nascimentos vivo ou gravidez, mas reduz o risco de SHO. Dos 14 estudos incluídos nesta revisão, não incluímos apenas dois estudos que foram publicados há alguns anos apenas como resumo^(55, 64), pois achamos que as informações são insuficientes para avaliar se esses estudos foram verdadeiramente randomizados. Uma revisão sistemática avaliando sete ECRs, sendo todos incluídos na nossa revisão, avaliou o uso de CC combinado com antagonista GnRH e doses reduzidas de gonadotrofinas⁽¹⁰⁾ e o resultado obtido também foi a redução do risco de SHO, sem reduzir as taxas de nascidos vivos ou gravidez clínica.

A revisão sistematizada que avaliou LTZ combinado ao FSH e antagonistas em pacientes em que se espera MR foi publicada em 2014⁽¹³²⁾ e incluiu três estudos,

dois deles excluídos dessa revisão: um por ser pseudorandomizado⁽¹³³⁾ e outro por utilizar a mesma dose de FSH nos dois braços⁽⁴⁹⁾. Seus autores concluíram que este tipo de protocolo pode reduzir a taxa de gravidez clínica, mas seriam necessários mais estudos antes de conclusões definitivas.

Em 2016, uma revisão sistematizada avaliou a redução do consumo de FSH combinado ao CC em mulheres em que se espera MR⁽¹³¹⁾: quatro estudos foram incluídos e os autores concluíram que esse tipo de EO apresenta resultados semelhantes de gravidez. Um dos quatro estudos não foi incluído na presente revisão por ser um estudo pseudorandomizado⁽¹³⁴⁾: mulheres foram divididas em diferentes grupos baseados na data da primeira consulta.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

A evidência atual sugere que o uso de clomifeno reduz o consumo de FSH sem alterar a taxa de gravidez (gravidez clínica e nascimento vivo), mesmo considerando a redução do número de oócitos captados. Quanto ao uso de letrozol em mulheres em que se espera má resposta ovariana, a evidência também mostrou redução no número de ampolas de FSH, sem diferença relevante no número médio de oócitos. Ao tratar mulheres em que não se espera má resposta ovariana, o uso de CC ou LTZ para indução da ovulação deve ser considerado porque eles reduzem o risco de SHO. Essa evidência deve ser interpretada com cautela, uma vez que CC e LTZ podem ser utilizados de várias maneiras diferentes para reduzir o consumo de FSH. Portanto, é provável que a evidência disponível não se aplique a todos os protocolos. Mais estudos avaliando todos os resultados clinicamente relevantes ainda são necessários para aumentar nossa confiança nas estimativas observadas. Pesquisas avaliando o efeito dessas medicações orais sobre as taxas de aborto espontâneo, cancelamento de ciclo e gravidez múltipla adicionaria dados importantes ao conjunto de evidências. Estudos futuros também devem avaliar outros resultados interessantes como a qualidade de vida e a satisfação da paciente com o tratamento, o custo total por nascimento vivo (incluindo o eventual tratamento de SHO e considerando as transferências de embriões frescos e criopreservados) e a frequência de anomalias congênitas.

Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Mar;27(3):738-46.
2. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction.* 2005 May;20(5):1144-7.
3. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril.* 2013 Apr;99(5):1324-31.
4. NICE. Fertility. Assessement and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156.2013: Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009 Nov;92(5):1520-4.
6. Martins WP, Vieira AD, Figueiredo JB, Nastri CO. FSH replaced by low-dose hCG in the late follicular phase versus continued FSH for assisted reproductive techniques. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;3:CD010042.
7. Seko LM, Moroni RM, Leitao VM, Teixeira DM, Nastri CO, Martins WP. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):154-61 e4.
8. Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, Nastri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):664-75.
9. Bodri D, Kawachiya S, Brucker MD, Tournaye H, Kondo M, Kato R, et al. Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2014 Jan 24.

10. Figueiredo JB, Nastri CO, Vieira AD, Martins WP. Clomiphene combined with gonadotropins and GnRH antagonist versus conventional controlled ovarian hyperstimulation without clomiphene in women undergoing assisted reproductive techniques: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Apr;287(4):779-90.
11. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1996 May;11(5):917-9.
12. Olivennes F, Frydman R. Friendly IVF: the way of the future? *Hum Reprod*. 1998 May;13(5):1121-4.
13. Diedrich K, Felberbaum R. New approaches to ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13 Suppl 3:1-13; discussion 4-7.
14. Fauser BC, Devroey P, Yen SS, Gosden R, Crowley WF, Jr., Baird DT, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod*. 1999 Nov;14(11):2681-6.
15. Verberg MF, Macklon NS, Nargund G, Frydman R, Devroey P, Broekmans FJ, et al. Mild ovarian stimulation for IVF. *Human reproduction update*. 2009 Jan-Feb;15(1):13-29.
16. Olivennes F. GnRH antagonists: do they open new pathways to safer treatment in assisted reproductive techniques? *Reprod Biomed Online*. 2002;5 Suppl 1:20-5.
17. Nargund G, Frydman R. Towards a more physiological approach to IVF. *Reprod Biomed Online*. 2007 May;14(5):550-2.
18. Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, et al. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:35.
19. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1981 May 8;212(4495):681-2.
20. Hillier SG. IVF endocrinology: the Edwards era. *Molecular human reproduction*. 2013 Dec;19(12):799-808.

21. Revelli A, Casano S, Salvagno F, Delle Piane L. Milder is better? advantages and disadvantages of "mild" ovarian stimulation for human in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9.
22. Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, et al. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Apr 27;10(1):35.
23. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105 Suppl 1:7-17.
24. Kar S. Current evidence supporting "letrozole" for ovulation induction. *Journal of human reproductive sciences*. 2013 Apr;6(2):93-8.
25. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: A pilot study. *Fertility and Sterility*. 2005;84(1):82-7.
26. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2:CD010287.
27. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Apr;45(4):377-93.
28. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and sterility*. 2009 Nov;92(5):1520-4.
29. Sotiriadis A, Papatheodorou SI, Martins WP. Synthesizing Evidence from Diagnostic Accuracy Tests: the SEDATE guideline. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 Mar;47(3):386-95.
30. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6.

31. Cenksoy O. The Comparison of Effect of Four Different Treatment Protocols on IVF Outcomes in Poor Responders Undergoing in Vitro Fertilization. 2013:NCT01948804.
32. Siristatidis C. Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing In Vitro Fertilisation. 2011:NCT01319708.
33. Zhang CJ. Letrozole Combined With Gonadotropins (Gn) for Ovarian Stimulation Undergoing in Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection (IVF/ICSI) in Patients With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). 2009:NCT00894608.
34. Abdelbadie AS. Letrozole in Assisted Reproductive Technology. 2015:NCT02429999.
35. Dar S. Comparison of 2 Ovarian Stimulation Protocols for Women With Low Ovarian Reserve. 2014:NCT02128360.
36. Davis O. Randomized Clinical Trial of Low-dose Clomiphene Based Antagonist Protocol vs. High Dose Gonadotropin/Antagonist Protocol for IVF Poor Responders (CLOVANT). 2012.
37. Moffat RE. Efficacy Study Comparing the Effect of Clomiphencitrate to an Antagonist Protocol (CANTAPOR). 2012:NCT01577472.
38. Vlahos N. Clomiphene Citrate in Combination With Gonadotropins for Ovarian Stimulation in Women With Poor Ovarian Response. 2014:NCT02237755.
39. Yang X. Comparison of Ovarian Mild Stimulation and Controlled Ovarian Stimulation in Poor Ovarian Responders (POR). 2013:NCT01926210.
40. Hurst BS. Maximal Stimulation and Delayed Fertilization for Diminished Ovarian Reserve: a Randomized Pilot Study. 2013:NCT01921166.
41. Abdalla HI, Ahuja KK, Leonard T, Morris NN, Honour JW, Jacobs HS. Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. *Fertility and Sterility*. 1990;53(3):473-8.

42. Altay M, Gelişen O, Koçak M, Demir B, Beydilli G, Haberal A. Comparison of a novel minimal stimulation protocol with clomiphene citrate plus recombinant follicle-stimulating hormone to recombinant follicle-stimulating hormone alone for ovulation induction: A prospective study. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 2007;8(4):397-401.
43. Ashrafi M. Comparison of Micro-dose Human Chorionic Gonadotropin (hCG) With Human Menopausal Gonadotropin (HMG) in Polycystic Ovary Syndrome. 2009:NCT00947713.
44. Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1428-31.
45. Bayly CM, McBain JC, Clarke GA. Ovarian stimulation regimens in an in vitro fertilization program: A comparative analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985;VOL. 442:123-7.
46. Cakiroglu Y, Kopuk SY, Basarir O, Filiz S, Vural B. Comparison of microdose GnRH agonist protocol with GnRH antagonist/letrozole protocol in patients with poor ovarian response. *Turk J Obstet Gynecol*. 2013;10(3):132-7.
47. Collins J. Mild stimulation for in vitro fertilization: Making progress downward. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):1-3.
48. D'Amato G, Caroppo E, Pasquadibisceglie A, Carone D, Vitti A, Vizziello GM. A novel protocol of ovulation induction with delayed gonadotropin-releasing hormone antagonist administration combined with high-dose recombinant follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for poor responders and women over 35 years. *Fertility and Sterility*. 2004;81(6):1572-7.
49. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2010 Sep;49(3):297-301.
50. Dhont M, Onghena A, Coetsier T, De Sutter P. Prospective randomized study of clomiphene citrate and gonadotrophins versus goserelin and gonadotrophins for follicular stimulation in assisted reproduction. *Human Reproduction*. 1995;10(4):791-6.

51. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: A suitable approach to 'friendly IVF'? *Human Reproduction*. 2002;17(8):2022-6.
52. Engel JB, Olivennes F, Fanchin R, Frydman N, Le Dû A, Blanchet V, et al. Single dose application of cetrorelix in combination with clomiphene for friendly IVF: Results of a feasibility study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003;6(4):444-7.
53. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Donoso P, Papanikolaou E, Smits J, Devroey P. Luteal phase oestradiol suppression by letrozole: A pilot study in oocyte donors. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;17(3):307-11.
54. Ferrier A, Rasweiler Iv JJ, Bedford JM, Prey K, Berkeley AS. Evaluation of leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins for in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertility and Sterility*. 1990;54(1):90-5.
55. Fiedler K, Krusmann G, von Hertwig I, Schleyer M, Wurfel W. Comparison of clomidine/FSH/HMG stimulation for IVF with and without GnRH antagonists. *Human reproduction*. 2001;16(Suppl 1):S72-3.
56. Fouda UM, Sayed AM. Extended high dose letrozole regimen versus short low dose letrozole regimen as an adjuvant to gonadotropin releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing IVF-ET*. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(12):1018-22.
57. Garcia-Velasco JA, Quea G, Piró M, Mayoral M, Ruiz M, Toribio M, et al. Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2009;92(1):222-5.
58. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1574-81 e2.
59. Grabia A, Papier S, Pesce R, Mlayes L, Kopelman S, Sueldo C. Preliminary experience with a low-cost stimulation protocol that includes letrozole and human menopausal gonadotropins in normal responders for assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*. 2006;86(4):1026-8.

60. Grochowski D, Wolczynski S, Kuczynski W, Kulikowski M, Szamatowicz M. The results of an in vitro fertilization program: two regimens of superovulation. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1995 Mar;9(1):59-62.
61. Hedon B, Camier B, Arnal F, Humeau C. What is the best protocol for ovarian superovulation? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 1993;10(7):453-7.
62. Imoedemhe DAG, Shaw RW, Bernard A, Inglis M. Outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer after different regimens of ovarian stimulation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1987;94(9):889-94.
63. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Human reproduction*. 2001 Apr;16(4):696-702.
64. Jutras M, Sopelak VM, Cowan BD. Randomization of IVF cycles between low dose leuprolide acetate/hMG and clomiphene citrate/hMG. *Fertil Steril*. 1990;54:S111.
65. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M. Synchronization of antral follicles: A step further towards a friendly IVF Program. *Middle East Fertility Society Journal*. 2007;12(1):31-4.
66. Kingsland C, Tan SL, Bickerton N, Mason B, Campbell S. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. *Fertility and Sterility*. 1992;57(4):804-9.
67. Kruger TF, Fisher A, Swart Y, Van Der Merwe JP, Smith K. Comparative trial of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin and the contraceptive pill, followed by clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin, in a gamete intrafallopian transfer program. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 1993;10(2):141-4.
68. Kubik CJ, Guzick DS, Berga SL, Zeleznik AJ. Randomized, prospective trial of leuprolide acetate and conventional superovulation in first cycles of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertility and Sterility*. 1990;54(5):836-41.

-
69. Long CA, Sopelak VM, Lincoln SR, Cowan BD. Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*. 1995;64(3):573-6.
 70. MacDougall MJ, Tan SL, Hall V, Balen A, Mason BA, Jacobs HS. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: A prospective, randomized trial. *Fertility and Sterility*. 1994;61(6):1052-7.
 71. MacLachlan V, Besanko M, O'Shea F, Wade H, Wood C, Trounson A, et al. A controlled study of luteinizing hormone-releasing hormone agonist (buserelin) for the induction of folliculogenesis before in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(19):1233-7.
 72. Macnamee MC, Howles CM, Edwards RG, Taylor PJ, Elder MT. Short-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: Prospective trial of a novel ovarian stimulation regimen for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1989;52(2):264-9.
 73. Mansour R, Aboulghar M, Serour GI, Al-Inany HG, Fahmy I, Amin Y. The use of clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophins in conjunction with GnRH antagonist in an IVF/ICSI program is not a cost effective protocol. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003 Jan;82(1):48-52.
 74. Neveu S, Hedon B, Mares P, Bringer J, Arnal F, Deschamps F, et al. Experience of a GnRH agonist: The Buserelin for in vitro fertilization. *Contraception Fertilite Sexualite*. 1987;15(7-8):774-7.
 75. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001 Aug;97(2):202-7.
 76. Oktay KH. Safety of Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Breast Cancer Patients. 2007:NCT00504699.
 77. Oktay KH. Does Letrozole Improve the Outcomes and/or Reduce the Cost of IVF-ET Cycles? (Cost-Less). 2008:NCT00804960.
 78. Olivennes F. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist in ovarian stimulation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006;49(1):12-22.

-
79. Ozmen B, Sonmezer M, Atabekoglu CS, Olmus H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(4):478-85.
 80. Parihar M. Letrozole vs. Clomiphene Citrate in Patients With Anovulatory Infertility. 2008:NCT00610077.
 81. Perin PM, Maluf M, Izzo VM. Ovulatory and reproductive potential of a cohort of follicles at the time of human chorionic gonadotropin (hCG) administration in clomiphene citrate and/or human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*. 1993;103(11-12):413-8.
 82. Ranoux C. Minimal Stimulation Protocol Using Aromek(Letrozole) and Follitrope(recFSH) Combined With INVOCell-Low Cost IVF (MSP-IVC). 2010:NCT01058252.
 83. Rauch E. RCT of Fixed vs Titrated Letrozole in Breast Cancer Patient Undergoing IVF. 2009:NCT01035099.
 84. Reindollar RH, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Goldman MB. A randomised clinical trial to determine optimal infertility therapy in couples when the female partner is 38-42 years: preliminary results from the forty and over infertility treatment trial (FORT-T). *Fertility and sterility*. 2011;96 Suppl(3):S1 O-.
 85. Rogers P, Molloy D, Healy D, McBain J, Howlett D, Bourne H, et al. Cross-over trial of superovulation protocols from two major in vitro fertilization centers. *Fertility and Sterility*. 1986;46(3):424-31.
 86. Salat-Baroux J, Alvarez S, Antoine JM, Tibi C, Cornet D, Mandelbaum J, et al. Comparison between long and short protocols of LHRH agonist in the treatment of polycystic ovary disease by in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1988;3(4):535-9.
 87. Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertility and Sterility*. 2008;89(1):151-6.
 88. Serafini P, Massaguer A, Alegretti JR, Fassolas G, Smith GD, Motta EL. Letrozole and r-FSH for ovulation induction (OI) in women undergoing IVF produce excellent pregnancy rates while lowering treatment costs: Results of prospective, randomized trial. *Fertility and Sterility*. 2005 Sep;84:S93-S.

89. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reproductive biomedicine online*. 2006 Aug;13(2):166-72.
90. Vuleta D, Begenisic M. [Ovulation induction in women in the in vitro fertilization program]. *Medicinski pregled*. 1996;49(11-12):497-500.
91. Wagman I, Almog B, Kapustiansky R, Amit A, Lessing J, Azem F. Clomiphene citrate versus letrozole for transfer of cryopreserved-thawed embryos: A randomized prospective study. *Fertility and Sterility*. 2006 Sep;86:S280-S1.
92. Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril*. 2002 Nov;78(5):1068-72.
93. Weigert M, Krischker U, Pöhl M, Poschalko G, Kindermann C, Feichtinger W. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: A prospective, randomized study. *Fertility and Sterility*. 2002;78(1):34-9.
94. Yasa C, Bastu E, Dural O, Celik E, Ergun B. Evaluation of low-dose letrozole addition to ovulation induction in IVF. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2013;40(1):98-100.
95. Zhang JJ, Feret M, Chang L, Yang M, Merhi Z. Obesity adversely impacts the number and maturity of oocytes in conventional IVF not in minimal stimulation IVF. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015 May;31(5):409-13.
96. Ashrafi M, Ashtiani SK, Zafarani F, Samani RO, Eshрати B. Evaluation of ovulation induction protocols for poor responders undergoing assisted reproduction techniques. *Saudi Medical Journal*. 2005;26(4):593-6.
97. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, Dogan M, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016 Aug;203:30-4.

98. Fenichel P, Grimaldi M, Hieronimus S, Olivero JF, Donzeau A, Benoit B, et al. [Systematic inhibition of the luteinizing hormone with a gonadoliberein analog, triptorelin, during ovarian stimulation for fertilization in vitro. Choice of protocol]. *Presse Med.* 1988 Apr 23;17(15):719-22.
99. Galal AF. Sequential Letrozole and HMG: A Successful Novel Super Ovulation Protocol Significantly Improves Pregnancy Rate in PCOS Patients Undergoing ICSI, Randomized Controlled Trial. *Fertility and Sterility.* 2012 Mar;97(3).
100. Dastidar SG, Maity S, Dastidar BG. Reappraisal of IVF stimulation in good prognosis patients—a prospective randomized study to compare mild versus standard long protocol. *Fertility and sterility.* 2010;94(4):S28.
101. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: A preliminary report. *Human Reproduction.* 2004;19(9):2031-5.
102. Harrison RF, Kondaveeti U, Barry-Kinsella C, Gordon A, Drudy L, Cottell E, et al. Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization? *Fertility and Sterility.* 1994;62(3):568-73.
103. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2010;281(4):741-6.
104. Karimzadeh MA, Mashayekhy M, Mohammadian F, Moghaddam FM. Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocols on IVF outcome in poor responders. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2011;283(5):1159-64.
105. Lee VCY, Chan CCW, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Sequential use of letrozole and gonadotrophin in women with poor ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reproductive BioMedicine Online.* 2011;23(3):380-8.
106. Lin YH, Hwang JL, Seow KM, Huang LW, Hsieh BC, Tzeng CR. Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol—a randomized study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2006 Jun;22(6):297-302.

107. Martínez F, Coroleu B, Marqués L, Parera N, Buxaderas R, Tur R, et al. Comparison of "short protocol" versus "antagonists" with or without clomiphene citrate for stimulation in IVF of patients with "low response". *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 2003;20(6):355-60.
108. Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(2):105-8.
109. Mukherjee S, Sharma S, Chakraavarty bN. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection for male factor infertility: a randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012;6(2):170-4.
110. Ragni G, Levi-Setti PE, Fadini R, Brigante C, Scarduelli C, Alagna F, et al. Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: A randomised controlled non-inferiority trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10.
111. Revelli A, Chiado A, Dalmaso P, Stabile V, Evangelista F, Basso G, et al. "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Apr 4.
112. Shelton K, Fishel S, Jackson P, Webster J, Faratian B, Johnson J. The use of the GnRH analogue buserelin for IVF - Does it improve fertility? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1991;98(6):544-9.
113. Tummon IS, Daniel SAJ, Kaplan BR, Nisker JA, Yuzpe AA. Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1992;58(3):563-8.
114. Youssef M, Khalil I, Khattab S, Aboufotouh IvWM, van der Veen F. Mild ovarian stimulation for women with poor ovarian response undergoing IVF/ICSI treatment cycles; randomised controlled study. *Fertility and sterility*. 2011;96 Suppl(3):S263 P-528.
115. Zhang JJ, Merhi Z, Yang M, Bodri D, Chavez-Badiola A, Repping S, et al. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):96 e1-8.

116. Fujimoto A, Harada M, Hirata T, Osuga Y, Fujii T. Efficacy of clomiphene citrate supplementation to conventional GnRH antagonist protocols in poor responders undergoing assisted reproductive technology-a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2014;102(3 Suppl 1):e65.
117. Grochowski D, Wolczynski S, Kuczynski W, Domitrz J, Szamatowicz J, Szamatowicz M. Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1999 Oct;13(5):297-304.
118. Salat-Baroux J, Antoine JM, Alvarez S, Cornet D, Tibi C, Mandelbaum J, et al. Programmed ovulation induction and oocytes retrieval for in vitro fertilization. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. 1988;5(3):153-7.
119. Somigliana E, Levi-Setti PE, Fadini R, Brigante C, Scarduelli C, Ragni G. Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins in poor responders selected for IVF: a randomized controlled non-inferiority trial. *Human Reproduction*. 2012 2012;27.
120. Ragni G. Clomifene Citrate as First Line Treatment in in Vitro Fertilization Cycles for Patients With Lower Ovarian Reserve (clomid). 2011:NCT01389713.
121. Karimzadeh MA. Clomiphene Citrate (CC)/Gonadotropin/Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Antagonist Versus Gonadotropin/GnRH Agonist. 2009:NCT00830492.
122. Youssef M, Mohsen IA, Khattab S, El Ashmawi H, Darwish A, Aboul Foutouh I. Clomiphene citrate for poor responder women undergoing IVF/ICSI treatment cycles: randomised controlled study. *Reproductive biomedicine online*. 2010;20 Suppl 3 Abstract 53 Conference: 5th Congress of the World Association of Reproductive Medicine, WARM 2010 Moscow Russian Federation. Conference Start: 20101010 Conference End: 20101013. Conference Publication::S21-2.
123. Mashayekhy M. Mild Stimulation Protocol Versus Microdose Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Flare up Protocol in Poor Responders. 2010:NCT01213147.
124. Zhang JJ. IVF Clinical Trial of Two Different Treatment Protocols. 2008:NCT00799929.

125. Lee VCY, Chan CCW, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Will letrozole improve the ovarian response and live-birth rate in women with poor ovarian reserve who are undergoing in-vitro fertilisation treatment? A randomised controlled trial. *Human fertility*. 2011;14 suppl 2:70.
126. Bastu E. Comparison of Treatment Modalities in Poor Responders Undergoing IVF. 2014:NCT02158689.
127. Galal AF. Sequential Letrozole and HMG: A Successful Novel Super Ovulation Protocol Significantly Improves Pregnancy Rate in PCOS Patients Undergoing ICSI, Randomized Controlled Trial. *Fertil Steril*. 2012 Mar;98(3):S280-1.
128. Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(2):105-8.
129. Sharma S, Ghosh S, Singh S, Chakravarty A, Ganesh A, Rajani S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PloS one*. 2014;9(10):e108219.
130. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD008528.
131. Song D, Shi Y, Zhong Y, Meng Q, Hou S, Li H. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\ICSI procedures: a meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016 Sep;204:36-43.
132. Song Y, Li Z, Wu X, Wang X, Xiao J, Wang B. Effectiveness of the antagonist/letrozole protocol for treating poor responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014 May;30(5):330-4.
133. Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril*. 2008;89(1):151-6.

134. D'Amato G, Caroppo E, Pasquadibisceglie A, Carone D, Vitti A, Vizziello GM. A novel protocol of ovulation induction with delayed gonadotropin-releasing hormone antagonist administration combined with high-dose recombinant follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for poor responders and women over 35 years. *Fertil Steril*. 2004 Jun;81(6):1572-7.