

66

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC

CENTRO BIO-MÉDICO

DEPARTAMENTO MATERNO-INFANTIL

CADBERA DE TOCGINECOLOGIA

INDUÇÃO DA OVULAÇÃO COM CITRATO DE CLOMIFENO,

FSH-LH-RH E GONADOTROFINAS HUMANAS

ADEMAR SCHMITZ

DARIU JOSÉ CARNEIRO

DORIVAL KREUTZFELD

Internato Hospitalar - 11ª Fase - Curso de Medicina

Florianópolis, Setembro de 1977

## 1 - INTRODUÇÃO

Este trabalho tem por finalidade precípua revisar o resultado do emprego de drogas utilizadas na prática clínica, visando produzir a ovulação em pacientes com ciclos anovulatórios. Enfocaremos aqui resultados obtidos apenas com Citrato de Clomifeno, Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (FSH-LH-RH) e Gonadotrofinas Humanas (HMG e HCG), em trabalhos publicados por vários autores.

A importância do assunto a ser tratado tem a finalidade de contribuir para o ajustamento psico-social de casais com história de Infertilidade, devido a ocorrência de ciclos anovulatórios da paciente, permitindo a estas tornarem-se férteis.

## 2 - ÍNDICE

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1 - INTRODUÇÃO .....                  | 1  |
| 2 - ÍNDICE .....                      | 2  |
| 3 - DESENVOLVIMENTO .....             | 3  |
| 3.1 - Conceito e Fisiopatologia ..... | 3  |
| 3.2 - Classificação .....             | 4  |
| 3.2.1 - Grupo I .....                 | 4  |
| 3.2.2 - Grupo II .....                | 4  |
| 3.2.3 - Grupo III .....               | 4  |
| 3.3 - Diagnóstico .....               | 5  |
| 3.3.1 - Exames Complementares .....   | 5  |
| 3.4 - Tratamento .....                | 6  |
| 3.4.1 - Citrato de Clomifeno .....    | 6  |
| 3.4.2 - FSH-LH-RH .....               | 8  |
| 3.4.3 - HMG e HCG .....               | 9  |
| 4 - CONCLUSÕES .....                  | 13 |
| 5 - RESUMO .....                      | 15 |
| 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 16 |

### 3 - DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 - CONCEITO E FISIOPATOLOGIA

A ovulação é o resultado de uma ação integrada entre o hipotálamo, hipófise e ovários. Uma completa interação entre os hormônios gonadotróficos (mediados pelo hipotálamo) e esteróides ovarianos, lideram uma sequência ovulatória ordenada. O hormônio liberador de gonadotrofinas (FSH-LH-RH) estimula a síntese e a secreção do FSH e LH, que resulta num crescimento e maturação do folículo ovariano.

Durante o processo de maturação folicular, Estrogênios e outros Esteróides são produzidos, os quais, induzem a um pico de FSH e LH, responsáveis pela ovulação, por estimular o hipotálamo e modular a resposta da hipófise ao FSH-LH-RH.

O fracasso da Ovulação pode ser o resultado de uma disfunção a qualquer nível desse complexo sistema, incluindo os altos centros cerebrais, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovariano e o mecanismo Feed-Back dos Esteróides.

A anovulação é frequentemente acompanhada de distúrbios menstruais, os quais estão diretamente relacionados ao nível e tipos de flutuações dos Esteróides ovarianos. A cessação da produção dos hormônios do ciclo ovariano, resulta em Amenorréia, por si só não apresenta nenhum perigo ao estado geral, mas pode frequentemente constituir um importante sintoma de um sério distúrbio genético, como a Síndrome de Turner ou Testículo Feminilizante ou uma doença orgânica como um Tumor da Hipófise ou um profundo transtorno psicológico como a anorexia nervosa. Por causa desta íntima relação com infertilidade, a Amenorréia representa um importante problema psicossocial.

Excetuando-se doenças do trato genital, a Amenorréia é sempre o resultado de lesões primárias ou disfunções do Sistema Hipotálamo-Hipófise-Ovariano ou é mediado através desse sistema. Os métodos para testar a capacidade funcional dos componentes individuais desse complexo sistema, são de grande importância na classificação de pacientes amenorreicas, de acordo com a localização das disfunções. Com o avanço da tecnologia, surgiram técnicas laboratoriais, como o método de dosagem hormonal por Radioimunensaio e associado a agentes capazes de estimular o eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovariano tornaram possível classificar as Amenorréias.

### 3.2 - CLASSIFICAÇÃO

Visto que não há uma linha demarcatória entre Anovulação com ou sem Amenorréia, têm-se tentado alguma classificação para incluir ambas as pacientes, com Hemorragia uterina espontânea e outras com Amenorréia, sendo a característica comum a falência ovulatória.

Para efeitos clínicos a indução da Ovulação e Gravidez em pacientes inférteis, usa-se uma classificação simples que divide as pacientes em três grupos principais.

#### 3.2.1 - Grupo I

Mulheres com Amenorréia primária ou secundária, baixos níveis de Gonadotrofinas e uma insignificante atividade Estrogênica endógena (Estrogênio urinário usualmente abaixo de 10 ug/24 horas).

#### 3.2.2 - Grupo II

Pacientes com Anovulação associada com uma variedade de distúrbios menstruais (Incluindo Amenorréia), que apresentam distinta atividade Estrogênica endógena (Estrogênio urinário usualmente maior que 10 ug/24 horas) cuja gonadotrofina urinária e sérica estão numa faixa normal.

#### 3.2.3 - Grupo III

Mulheres com Amenorréia primária ou secundária devida a uma falência ovariana associada com a baixa atividade estrogênica endógena e patologicamente com altos níveis de Gonadotrofina.

Esta classificação depende de dois parâmetros:

Do nível de Gonadotrofina e do Estrogênio Endógeno.

A Gonadotrofina pode ser avaliada na urina como a atividade gonadotrófica total ou de preferência por testes específicos de LH e FSH séricos. Pacientes que menstruam e pacientes em amenorréia que respondem à administração de composto Progestágeno, com uma parada do sangramento, são classificadas no grupo II. A ocorrência da menstruação, entretanto, irregular, ou parada do sangramento após progesterona, indica cinco dados importantes:

- a. presença de útero com endométrio capaz de responder normalmente aos esteróides ovarianos;
- b. Presença de alguma atividade estrogênica endógena que por sua vez indica:
- c. A presença de pelo menos uma atividade ovariana mínima;
- d. A presença de estimulação gonadotrófica suficiente para produzir uma maturação folicular.
- e. A presença de atividade hipotalâmica de FSH-LH-RH suficiente para estimulação básica da Hipófise.

### 3.3 - DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica de Anovulação será levantada pela história de distúrbios menstruais, Amenorréia ou queixa de Infertilidade.<sup>1</sup>

No entanto, o diagnóstico, só será confirmado através de Exames Complementares.

#### 3.3.1 - Exames Complementares

- a. Citologia Hormonal: Pesquisado através do Colpocitograma seriado.
- b. Temperatura Basal: Através do gráfico bi-fásico.
- c. Estudo do Muco Cervical: Através de estudo seriado da Fiabilidade e Cristalização do muco cervical.
- d. Biópsia de Endométrio: Estudo seriado do Endométrio para detecção de alterações do tipo secretoras.
- e. Dosagem Hormonal: Através de Radioimunensaio.

<sup>1</sup> Infertilidade, é a incapacidade de obter gravidez dentro de um período estipulado de tempo, expresso, em geral, como um ano (Novak, 1977, p.614).

- 1) Gonadotrofinas urinárias e plasmáticas
  - 2) Estrogenios urinário ou plasmático e Pregnandiol Urinário
- f. Testes de Estimulação do Eixo Hipotálamo-Hipofisario-Ovariano:

- 1) Estimulação com Gonadotrofina da Mulher menopausada (HMG)
- 2) Estimulação com Gonadotrofina Coriônica (HCG)
- 3) Estimulação com Hormonio Liberador de Gonadotrofina (FSH-LH-RH)

Os testes de estimulação, no entanto, servem tanto para diagnóstico do nível da disfunção, como também para Indução da Ovulação.

### 3.4 - TRATAMENTO

Após a identificação e localização, tão precisa quanto possível, do distúrbio principal da Amenorréia, a terapia pode ser planejada. O tipo da terapia depende da idade da paciente e do objetivo a ser alcançado.

Se a queixa principal é infertilidade, os agentes capazes de estimularem a função do hipotálamo, da hipófise e/ou do Ovário, devem ser administrados afim de induzir a ovulação e permitir a ocorrência da Gravidez.

Antes de tal tratamento ser estabelecido, deve ser comprovada a integridade anatomica do trato genital feminino e a fertilidade do conjuge. Das drogas tres delas serão discutidas: Citrato de Clomifeno, Hormonio Liberador de Gonadotrofina (FSH-LH-RH) e preparados de Gonadotrofina Humana (HMG e HCG).

#### 3.4.1 - Citrato de Clomifeno

O Clomifeno é uma substancia não esteróide que apresenta uma série de efeitos anti-estrogenicos, mas que se mostrou capaz de produzir ovulação em diversas condições clínicas. Sua ação se efetua ao nível do Hipotálamo onde elimina o efeito Estrogênico e li

bera os fatores de liberação das Gonadotrofinas (FSH-LH-RH) que por sua vez provocam a excreção do FSH e do LH, sendo que a ação sobre o último é mais acentuada. Em pacientes com Anovulação que têm os Ovários capazes de uma resposta normal a Gonadotrofina, uma hipófise capaz de sintetizar e liberar FSH e LH, e um hipotálamo capaz de produzir FSH-LH-RH o Clomifeno pode produzir o fator regulador necessário para induzir a ovulação. Em tais pacientes (Grupo II), se amenorreicas ou menstruando espontaneamente o Clomifeno é o tratamento de escolha. Embora o exato mecanismo não seja bem conhecido, sua eficácia na indução da Ovulação é mais do que comprovada.

"Em um grupo de 6.714 pacientes com Anovulação colheu-se dados, numa investigação clínica com Citrato de Clomifeno. A resposta ovulatória foi avaliada por tais medidas: Registro da temperatura Basal, Biopsia de Endométrio e níveis de pregnadiol em torno de 70% e a taxa de gravidez foi de 37%. A discrepância entre a taxa de ovulação e a taxa de gravidez pode ser devida por falhas nos métodos diagnósticos da Ovulação"  
(MacGregor, apud Insler e col, 1974.p. 228)

Em 125 pacientes com ciclos anovulatórios, 85 delas foram tratadas com Citrato de Clomifene, na dosagem de 600 mg diários do quinto ao nono dia do ciclo, durante um a seis ciclos consecutivos. Obtendo-se 68% de sucesso na indução da ovulação. Sendo que 41 pacientes só ovularam, 34 pacientes ovularam e engravidaram e 10 delas não foi obtida a ovulação, usando métodos diagnósticos de ovulação já citados (Nakamura, 1974. p.4).

Atualmente a dosagem ideal para a terapia com Clomifeno é de 50 a 100 mg diários durante 5 a 7 dias, começando a partir do 5º dia. Com níveis abaixo de 50mg diários por cinco dias observou-se uma significativa diminuição da eficácia, enquanto que com níveis acima de 100mg notou-se um apreciável aumento de efeitos adversos.

Como efeitos adversos da droga foram descritos: Hiperplasia ovariana, formação de cistos ovarianos, gravidez múltipla, interrupção da gravidez.



Também pode ser efetuada a associação, na falha do tratamento somente com o Clomifeno, com Gonadotrofinas, Hormônio Liberador de Gonadotrofina e estrogênios.

### 3.4.2 - Hormônio Liberador de Gonadotrofinas ( FSH-LH-RH)

Em casos de amenorréia e/ou anovulação devido a uma falência Hipotalâmica primária o tratamento de escolha parece ser a administração de FSH-LH-RH. Embora note-se que o esquema ideal de terapia com esse hormônio ainda difere, vários centros tem feito numerosas experiências dirigindo a indução da ovulação em pacientes anovulatórios usando o FSH-LH-RH natural ou sintético.

Desde que o FSH-LH-RH mostrou induzir a secreção tanto do FSH como do LH, isto poderia, teoricamente, ser empregado para estimular o crescimento e maturação folicular, assim como, para induzir um pico LH ovulatório.

" Foi induzido a maturação folicular em 42 pacientes com ciclos anovulatórios usando FSH-LH-RH sintético. 35 mulheres receberam diariamente injeções de 100 a 1000ug de hormônio por 5 a 20 dias, 7 pacientes receberam 1500ug no 5º, 10º e 15º dia do ciclo. O efeito da maturação folicular foi avaliado pelo aumento do estrogênio urinário. Quando alcançaram o nível de 60ug por 24 horas foi administrado Gonadotrofina Coriônica Humana e LH sintético, a fim de induzir a ovulação e quiçá gravidez. As injeções diárias pareciam ser capazes de estimular a maturação folicular. Os níveis de estrogênio elevaram-se em 33 das 35 pacientes, entretanto, a mais baixa dose empregada (100ug) foi ineficaz até que foi realizada uma preparação pré-ovulatória folicular. Nenhuma das 8 pacientes tratadas com 100ug diários de FSH-LH-RH ovularam. Por outro lado, entre as 27 mulheres que receberam as doses mais elevadas (entre 200 e 1000ug de FSH-LH-RH diárias) 10 provavelmente ovularam e 7 destas ovulações foram comprovadas com gravidez subsequente. O esquema de dosagem intermitente (1500ug cada 5 dias) foi incapaz de induzir a ovulação ou aumento de estrogênio" (Zarate, apud Insler e col., 1974. p. 229).

É possível que o FSH-LH-RH, o qual é reconhecidamente um liberador de LH muito mais potente do que liberador de FSH, pode ser incapaz de iniciar e sustentar uma completa maturação folicular, mas capaz de estimular um crescimento folicular já iniciado. Deverá ser lembrado que em pacientes do grupo II, o Citrato de Clomifeno tem provado ser igualmente efetivo e de fácil uso. Todavia o impressionante número de ovulações e gravidezes obtidas na Série de Zarate, indica uma possibilidade clínica a qual deve ser explorada futuramente.

Tentativas têm sido feitas para induzir a ovulação com FSH-LH-RH após maturação folicular que previamente foi provocado por outros agentes.

Os dados de avaliação não permitem conclusões finais como a capacidade do FSH-LH-RH de produzir um pico de LH, de magnitude e duração suficiente para induzir a ovulação e funcionamento do corpo lúteo. A possibilidade de modular a ação dos esteróides ovarianos a resposta hipofisária ao FSH-LH-RH, tem que ser levada em consideração.

### 3.4.3 - Gonadotrofinas Humanas (HCG e HMG)

A principal meta da terapia com Gonadotrofinas é a indução da ovulação seguida de gravidez em mulheres com ciclos anovulatórios.

Para o tratamento ser eficaz, são necessários preparados gonadotróficos capazes de produzir uma sequência normal de mudanças ovarianas (Amadurecimento folicular, ovulação e formação do corpo lúteo). Esta sequência têm sido executada com êxito, usando extrato de Gonadotrofina de glândulas hipofisárias humanas pós-mortem ou urina humana pós-menopausal seguida pela administração de HCG num tempo apropriado. Contudo, a Gonadotrofina urinária e a Hipofisária diferem quimicamente e imunologicamente. Elas parecem ter o mesmo efeito clínico como foi demonstrado por Diczfalusy et al 1964.

O esquema de tratamento é um dos principais fatores determi-

nantes dos resultados da terapia gonadotrófica. Um esquema ideal de tratamento com Gonadotrofina deve produzir gravidez em todos os casos adequados, enquanto evita a hiperestimulação. Infelizmente, um esquema ideal ainda não foi encontrado, principalmente por causa das dificuldades inerentes da terapia gonadotrófica.

A série de variações individuais de sensibilidade ovariana é extremamente ampla em pacientes que aparentemente pertencem a mesma categoria clínica, e, até o mesmo paciente pode exigir doses diferentes de gonadotrofina em tratamentos subsequentes. As diferenças entre a quantidade de Gonadotrofina exigida para a gravidez e a dose para provocar a hiperestimulação é essencialmente pequena e pode ser facilmente obscurecida por uma maior variação individual ou entre pacientes.

Uma dificuldade adicional reside no fato que a sensibilidade à gonadotrofina de uma certa paciente, pode ser testada somente por sua resposta à administração de preparados gonadotróficos.

Vários esquemas de tratamento têm sido usados. Foi proposta uma dose pré-determinada de gonadotrofina numa única injeção, seguida de HCG oito a dez dias mais tarde. Alguns autores também recomendaram injeções diárias de uma dose pré-determinada de gonadotrofina, seguida de HCG e a última injeção de HMG imediatamente ou 24-48 horas mais tarde. Um outro esquema também pode ser a administração de uma dose pré-determinada de HMG em tres dias alternado seguida de HCG, tres dias mais tarde (Butler, apud Lunenfeld 1974, p. 230).

Estes esquemas de tratamento são baseados num principio comum, a dose Efetiva é sucedida por um aumento da dose Inicial pré-determinada, em ciclos consecutivos de tratamento. Pode ser calculada da seguinte maneira: Se  $N$  é o número de tratamentos necessários para obter a dose efetiva e  $X$  é o número de tratamentos usando a dose efetiva para obter a gravidez, então, o número total de tratamentos para se obter a gravidez é  $(N - 1) + X$ . Se a dose inicial é igual a dose efetiva então  $(N - 1)$  é igual a zero,

e o número de tratamentos necessários para gravidez será  $X$ , independentemente do esquema de tratamento usado. Ao contrário dos esquemas de tratamentos pré-determinados, nos esquemas ajustados individualmente, a quantidade de gonadotrofina é determinada em cada ciclo pela resposta da paciente, permitindo assim que a dose efetiva seja alcançada em cada ciclo de tratamento. Em pacientes que necessitam baixas doses de HMG (Grupo II) um número igual de tratamentos será necessário para obter gravidez independente do esquema usado. Por outro lado em pacientes que exigem doses relativamente altas (Grupo I), o esquema de dosagem pré-determinada necessitará um número tal de tratamentos até ser obtida a dose efetiva. Em esquemas individualmente ajustados somente a duração do ciclo de tratamento será prolongado, mas  $N$  será sempre igual a 1. Entretanto, com intensidade semelhante de tratamento, as taxas de ocorrência de gravidez no grupo I será mais alta quando for usado o esquema de tratamento individualmente ajustado.

"Em uma paciente com Amenorréia hipogonadotrófica primária, instituiu-se o esquema de tratamento individual, no primeiro estágio de terapia. Iniciou-se com duas ampolas de HMG por dia (150 UI de FSH). No oitavo dia de tratamento seu Estrogenio urinário estava abaixo de 10 ug/24 horas, indicando que a dose de Gonadotrofina administrada não alcançou o limiar de sensibilidade da paciente. A dose foi aumentada em 50% e no décimo dia de tratamento observou-se um significativo aumento de Estrogenio urinário. Tres dias após foi dada a primeira dose ovulatória de HCG. A paciente ovulou e engravidou durante este ciclo de tratamento e deu a luz a um recém-nascido normal e a termo" (Lunenfeld e Insler, 1974. p. 231)

"Em uma experiência, foram analisados comparativamente os resultados do emprego de Gonadotrofinas em 1.325 pacientes. Sendo que 283 pacientes foram classificadas como do Grupo I e 1.042 como do Grupo II. Foram tratadas com esquemas pré-determinado e com esquema individual. Encontrando-se os seguintes resultados: 54 pacientes do Grupo I foram tratadas num total de 156 ciclos, em média de 3 ciclos por paciente com esquema Pré-determinado obtendo-se 27% de Gravidez (12 casos).

Com o esquema individual foram tratadas 229 pacientes, perfazendo um total de 685 ciclos, em média de 3 ciclos por paciente. Obtendo-se 86% de gravidez (197 casos).

Nas pacientes do Grupo II, foram tratadas 634 pacientes com esquema pré-determinado, num total de 1548 ciclos, em média de 2,4 ciclos por paciente. Obteve-se apenas 27% (169 casos) de gravidez. Com esquema individual foram tratadas 408 pacientes, com um total de 1025 ciclos, em média de 2,5 ciclos por paciente. Obteve-se 36% (147 casos) de gravidez". (Lunenfeld e Insler, 1974. p. 232).

Como complicações, citaremos como principais, da terapia gonadotrófica, a ocorrência da Síndrome de Hiperestimulação (0,85%), Gravidez Múltipla (20%) e Abortamento (19%).

#### 4 - CONCLUSÕES

4.1 - Concluímos que a paciente deve ser exaustivamente avaliada, afim de comprovar a integridade anatômica do trato genital feminino e tentar ser tão preciso quanto possível na localização do nível do distúrbio principal, usando os mais variados métodos diagnósticos.

4.2 - Tais pacientes devem ser dispostas em grupos de acordo com a sua disfunção, para que uma terapia possa ser planejada, aplicada e que os resultados terapêuticos sejam positivos e melhor avaliados.

4.3 - O Citrato de Clomifeno demonstrou ter sido eficaz na Indução da ovulação, principalmente nas pacientes classificadas no Grupo II, utilizando-se a dosagem de 50 a 100 mg diários, durante 5 a 7 dias.

4.4 - O FSH-LH-RH tem o seu uso indicado em pacientes com Insuficiência Hipotalâmica, porém, com Hipófise e ovários capazes de responder a estímulos hormonais (Grupo I). É também eficaz no tratamento do Grupo II, desde que seja feita uma prévia preparação da maturação folicular, neste caso, apresenta resultados semelhantes ao do Citrato de Clomifeno, o qual deve ser preferido pela facilidade do seu emprego.

4.5 - As Gonadotrofinas Humanas mostraram sua melhor eficácia no tratamento das pacientes do Grupo I, porém, em paciente do grupo II também foi relativamente eficaz. A melhor eficácia verificou-se quando utilizado o esquema de dosagem individual para cada paciente, devido a variação de sensibilidade destas pacientes à administração de Gonadotrofinas.

4.6 - Não foram relatados dados positivos com o emprego das tres drogas citadas, em pacientes do Grupo III.

4.7 - Concluimos finalmente, que maiores informações deverão advir de pesquisas no que diz respeito aos mecanismos da Anovulação, visando o emprego mais adequado das drogas citadas assim como permitir o aparecimento de novas drogas capazes de Induzir a Ovulação.

#### 49--RESUMO

No presente trabalho, revisando vários dados bibliográficos, utilizando-se as drogas Citrato de Clomifeno, FSH-LH-RH e Gonadotrofinas Humanas (HMG e HCG) no tratamento da Anovulação, concluímos que o Citrato de Clomifeno teve sua melhor eficácia em pacientes classificadas no Grupo II, na dosagem de 50 a 100 mg/dia durante 5 a 7 dias. Por sua vez o FSH-LH-RH tem sua melhor indicação no tratamento de pacientes com Insuficiência Hipotalâmica (Grupo I), numa dosagem 100 a 1000 ug diários, do 5º ao 20º dia do ciclo.

Concluimos finalmente que em pacientes classificadas no grupo I, a droga de escolha é a Gonadotrofina Humana, com dosagem ajustada individualmente para cada paciente, de acordo com a resposta individual de cada paciente. Os resultados da eficácia do tratamento devem ser avaliados através da comprovação da ovulação ou presença de gravidez subsequente.



## 6 - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ARIMURA, A. et alii. Immunoreactive LH-Releasing Hormone in Plasma: Midcycle elevation in Women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 510-512, 1974.
- 2 - BRAVO, Alfonso A.. Inducion de la ovulacion con Gonadotropinas Humanas. Jornal Brasileiro de Ginecologia. Brasil, 78 (4): 173-177, Out 1974.
- 3 - BORVENDEG, J. et alii. Ovulation induced by Synthetic Luteinizing Hormone Releasing Factor in Androgen Sterilized Female rats. J. Endocr. Great Britain, 55: 207-208, May 1972.
- 4 - BECKER, Fernando et alii. Apresentação de Trabalhos Escolares. 1. ed. Sao-Paulo, Formação, 1976. 51 p.
- 5 - COMARU, Ana M. de M.. Estudos Clínicos com LH-RH e seus análogos. Teste de Mestrado em Endocrinologia. Rio de Janeiro, Mar 1975. 98 p.
- 6 - CZYGAN, P. J. et alii. LH-RH Test in 100 patients with Ovarium Insuficiency. Acta Endocrin. 75: 428-434, 1974.
- 7 - COSCIA, A. M. et alii. The efect of Synthetic Luteinizing Hormone Realising Factor on Plasma LH levels in Pituitary Disease. J. Clin. Endocr. Metab. 38(1): 83-88, 1974.
- 8 - HASHIMOTO, Takuma et alii. Gonadotropin response to synthetic LH-RH in normal subjects: correlation between LH and FSH. J. Clin. Endocr. Metab. 37(6): 910-916, 1973.
- 9 - HANG, Ko-en. Evaluation of serum FSH and LH in various infertile women treated with Clomiphene Citrate. Endocr. Japon. Japan, 19(5): 501-507, 1972.
- 10 - LUNENFELD, B. et INSLER, V.. Classification of Amenorrhoeic states and their treatment by Ovulation Induction. Clin. Endocr. 3: 223-237, 1974.

- 11 - MAIA, Hugo. Efeito do LH-RH Sintético na Indução da Ovulação. Gin. Bras. Brasil, 7(6): 169-173, 1975.
- 12 - MORTIMER, C.H. et alii. Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone test in patients with Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Dysfunction. British Medical Journal. England, 4: 73-77, Oct 1973.
- 13 - NAKAMURA, Milton S.. Amenorréia Pós Pílula. Atualidades Médicas. São Paulo, 2-5, Set 1974.
- 14 - NOVAK, Edmund R. et alii. Tratado de Ginecologia. 9. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. 808 p.
- 15 - QUINET, Antonio A. et RODRIGUES, Jayme. Endocrinologia Ginecológica. 1. ed. Rio de Janeiro, Pesquisa Ltda, 1973. 268 p.
- 16 - RAVINA, J.H.. Tratamento de l'anovulation. La Presse Medicale. Paris (França), 74(27): 1445 Mai 1966.
- 17 - SMITH, Reginald A. et LITWAK, Oscar. Endocrine Aspects of Menstrual Irregularity. Medical Clin. of North America. USA, 58(4): 869-876, Jul 1974.
- 18 - UFER, Joachim. Hormonoterapia en Gineco-Obstetricia. 3. ed. Madrid (Spain), Alhambra S.A., 1972 199 p.
- 19 - ZARATE, Arturo et alii. Functional Evaluation of Pituitary Reserve in Patients with the Amenorrhea Syndrome Utilizing LH-RH, L-DOPA and Clorpromazine. J. Clin Endocrinol Metab. 37(6): 855-858, 1973.

TCC  
UFSC  
TO  
0066

N.Cham. TCC UFSC TO. 0066  
Autor: Schmitz, Ademar  
Título: Indução da ovulação com citrato



972800096

Ac. 254210

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM