



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA DE SOUSA MELO

Síndrome de hiperestimulação ovárica

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF^ª DOUTORA MARGARIDA SILVESTRE

ABRIL / 2022

Índice

Resumo	2
<i>Abstract</i>	4
Lista de abreviaturas	6
1 Introdução	7
2 Material e métodos.....	9
3 Discussão.....	10
3.1 Epidemiologia.....	10
3.2 Fisiopatologia.....	11
3.2.1 Fatores de risco	14
3.3 Classificação e Manifestações Clínicas	16
3.4 Prevenção.....	17
3.4.1 Ajuste da dose de FSH.....	18
3.4.2 Citrato de Clomifeno e Letrozole.....	18
3.4.3 Protocolo agonista vs. antagonista.....	19
3.4.4 Maturação final dos ovócitos	20
3.4.5 <i>Coasting</i>	22
3.4.6 <i>Frezze all vs. fresh transfer</i>	22
3.4.7 Agonistas da dopamina.....	24
3.4.8 Metformina	25
3.4.9 Ácido acetilsalicílico.....	25
3.4.10 Expansores de volume	26
3.4.11 Cálcio.....	26
3.5 Perspetivas futuras.....	28
4 Conclusão	30
Agradecimentos.....	31
Referências	32

Resumo

A síndrome de hiperestimulação ovárica é uma complicação iatrogénica decorrente das técnicas de procriação medicamente assistida. Devido aos avanços na área é uma complicação cada vez mais rara nos dias de hoje atingido cerca de 2,5 a 2,9% das mulheres sujeitas a técnicas de reprodução.

Os exatos mecanismos fisiopatológicos que estão na origem da síndrome ainda não são perfeitamente conhecidos, contudo é sabido que o principal fator é o aumento da permeabilidade capilar que promove a saída de fluídos do meio intravascular para o meio extravascular. Este aumento da permeabilidade capilar é devido a um conjunto de agentes, nomeadamente o VEGF, SRAA, HAM, citocinas inflamatórias, entre outros.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome são a idade jovem, IMC baixo, síndrome do ovário poliquístico, elevada contagem de folículos antrais, níveis aumentados de HAM, níveis aumentados de estradiol e a existência de episódios prévios de SHO.

A SHO pode ser considerada precoce quando ocorre nos primeiros 9 dias após a retirada do ovócito ou então tardia quando surge 10 dias após a remoção do ovócito. A síndrome pode ser classificada como ligeira, moderada, severa ou crítica. Apesar de na maioria das vezes se tratar de um quadro benigno e autolimitado caracterizado por ascite, diarreia, dispneia, náuseas e vômitos nem sempre assim o é. Podem ser desenvolvidos quadros mais graves com síndrome de dificuldade respiratória, insuficiência renal, fenómenos tromboembólicos e hemorragia que podem culminar na morte da mulher. Em ciclos em que não foi possível obter uma gravidez a síndrome ligeira ou moderada desaparece espontaneamente após a menstruação, contudo, em ciclos onde foi possível obter uma gravidez o aumento dos níveis de hCG endógena aumenta o risco de perpetuação da doença e evolução para a sua forma mais severa.

O principal objetivo é conseguir prevenir o surgimento da síndrome. Deste modo, e de acordo com a evidência atual, a melhor estratégia é identificar precocemente quais as mulheres em risco e personalizar o melhor protocolo para cada uma delas. O método de estimulação ovárica de escolha nestas mulheres baseia-se num protocolo curto de estimulação com antagonista da GnRH, uma maturação final dos ovócitos com agonista da GnRH, seguido de uma criopreservação dos embriões, estratégia de *freeze all*, para serem implantados num ciclo posterior. Estes procedimentos permitem diminuir consideravelmente o risco de SHO, assim como permitem manter boas taxas de gravidezes obtidas e de

nascimentos vivos. Ainda no que diz respeito à prevenção da SHO existem outros agentes que podem ter interesse, nomeadamente os agonistas da dopamina, aspirina, metformina, citrato de clomifeno, letrozole, cálcio e expansores de volume. Estes, apesar de terem demonstrado alguma eficácia na prevenção da síndrome não devem ser aplicados na prática clínica uma vez que ainda não há evidência suficiente.

É fundamental explorar melhor os mecanismos fisiopatológicos que estão na origem da síndrome, identificar precocemente as mulheres em risco e estudar novas técnicas terapêuticas que possam ser usados na prática clínica.

Palavras-chave: Infertilidade, estimulação ovárica, síndrome de hiperestimulação ovárica.

Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome is an iatrogenic complication resulting from medically assisted procreation techniques. Due to advances in the area, it is an increasingly rare complication nowadays, affecting about 2.5 to 2.9% of women subjected to reproduction techniques.

The exact pathophysiological mechanisms that origin the syndrome are not yet fully understood, however it is known that the main factor is the increase in capillary permeability that promotes the outflow of fluids from the intravascular environment to the extravascular environment. This increase in capillary permeability is due to a set of agents, namely VEGF, RAAS, HAM, inflammatory cytokines, among others.

The main risk factors for the development of the syndrome are young age, low BMI, polycystic ovary syndrome, high antral follicle count, increased levels of AMH, increased levels of estradiol and the existence of previous episodes of OHSS.

OHSS can be considered early when it occurs within the first 9 days after oocyte retrieval or late when it appears 10 days after oocyte retrieval. The syndrome can be classified as mild, moderate, severe or critical. Although in most cases it is a benign and self-limiting condition characterized by ascites, diarrhea, nausea and vomiting, this is not always the case. More serious conditions may develop, such as respiratory distress syndrome, renal failure, thromboembolic phenomena and hemorrhage, which can culminate in the woman's death. In cycles in which it was not possible to obtain a pregnancy, the mild or moderate syndrome disappears spontaneously after menstruation, however, in cycles where it was possible to obtain a pregnancy, the increase in endogenous hCG levels increases the risk of perpetuation of the disease and evolution to its more severe way.

The main objective is to prevent the onset of the syndrome. Thus, and according to current evidence, the best strategy is to identify which women are at risk and customize the best protocol for each of them. The method of ovarian stimulation of choice in these women is based on a short stimulation protocol with a GnRH antagonist, a final maturation of the oocytes with a GnRH agonist, followed by cryopreservation of the embryos, a freeze all strategy, to be implanted in a later cycle. These procedures significantly reduce the risk of OHSS, as well as maintain good pregnancies and live birth rates. Still regarding the prevention of OHSS, there are other agents that may be of interest, namely dopamine agonists, aspirin, metformin, clomiphene citrate, letrozole, calcium and volume expanders. These, despite having

demonstrated some effectiveness in preventing the syndrome, should not be applied in clinical practice since there is still not enough evidence.

It is essential to better explore the pathophysiological mechanisms that are at the origin of the syndrome, identify women at risk early and explore new therapeutic methods that can be used in clinical practice.

Keywords: Infertility, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation syndrome.

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

ARA – Antagonista dos recetores da angiotensina II

CC – Citrato de clomifeno

CFA – Contagem de folículos antrais

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH - Hormona foliculoestimulante

GnRH - Hormona libertadora da gonadotrofina

HAM – Hormona anti-mülleriana

HCG – Gonadotrofina coriônica humana

IECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

LH – Hormona luteinizante

LTZ – Letrozole

PMA – Procriação medicamente assistida

RAA – Renina-angiotensina-aldosterona

RE – Retículo endoplasmático

SHO – Síndrome de hiperestimulação ovárica

SOP – Síndrome do ovário poliquístico.

TGF- β 1 - Fator de crescimento transformador beta

TUCDA - *Tauroursodeoxycholic acid*

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

1 Introdução

A infertilidade é uma doença com grande impacto na qualidade de vida e na saúde mental de homens e mulheres. O recurso às técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) apesar de permitir a grande parte destes casais obter a esperada gravidez é um processo complexo, moroso, e, por vezes associado a complicações iatrogénicas, das quais é exemplo a síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO).

A SHO é uma complicação iatrogénica decorrente da estimulação ovárica e da indução da ovulação durante as técnicas de reprodução medicamente assistida, através do uso de gonadotrofinas exógenas (1). O objetivo é retirar entre 8 a 11 ovócitos durante as técnicas de reprodução assistida, sabe-se que quanto maior for o número de ovócitos retirados, maior o risco de desenvolver SHO (2). É uma complicação rara, atinge aproximadamente 2.5 a 2.9% dos ciclos de reprodução assistida e, felizmente, é maioritariamente ligeira, no entanto algumas situações podem ser mais severas, conduzindo a hospitalizações ou até mesmo à morte (3–5).

Os mecanismos fisiopatológicos que estão na origem desta síndrome são complexos e ainda não estão totalmente esclarecidos, no entanto sabe-se que existe um aumento da permeabilidade capilar que promove a saída de fluídos do meio intravascular para o meio extravascular, o que origina hipovolémia, hemoconcentração e um estado pró-trombótico. Envolvidos neste processo estão determinados mediadores celulares como o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e algumas citocinas inflamatórias. Por outro lado, devido à estimulação com gonadotrofinas os ovários aumentam de volume podendo ocorrer hemorragia ou rotura ovárica. São conhecidos alguns fatores de risco, dos quais se destacam a idade jovem, baixo peso, síndrome do ovário poliquístico (SOP), grande reserva ovárica, o uso de doses elevadas de gonadotrofinas e ainda a existência de episódios prévios de hiperestimulação ovárica (1,6,7).

As principais manifestações clínicas desta síndrome são a distensão abdominal por ascite, náuseas, vômitos, dispneia, hipotensão, taquicardia e, nos casos mais graves, insuficiência respiratória, insuficiência renal e fenómenos tromboembólicos. Estas doentes podem vir a necessitar de internamento e acompanhamento por uma equipa multidisciplinar (1,4).

A síndrome pode ser dividida em quatro categorias, tendo em conta a gravidade dos sintomas e as alterações analíticas: ligeira, moderada, severa e crítica (3). Pode ainda ser classificada de acordo com o seu início, como precoce, quando surge em menos de dez dias

após administração HCG (gonadotrofina coriônica humana), ou tardia, quando surge dez ou mais dias após a recolha ovocitária (4).

Nos últimos anos têm vindo a ser desenvolvidas várias técnicas e procedimentos que permitem prevenir ou até mesmo atenuar a incidência da síndrome. Em primeiro lugar é fundamental identificar quais as mulheres em risco, isto é, as que têm maior probabilidade de resposta ovárica excessiva durante o processo de estimulação. De seguida há que adequar o procedimento, recorrendo a protocolos de antagonista da GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas), seguido de maturação final com um agonista da GnRH e até mesmo uma estratégia de criopreservação da totalidade dos embriões, para transferência diferida. Podem ainda ser utilizados outros fármacos que aparentam ter um efeito na prevenção da síndrome, como por exemplo o uso de agonistas da dopamina, aspirina, infusão de cálcio, entre outros. O mundo da prevenção da SHO é vastíssimo, tem imenso potencial de investigação e, como tal, deve ser incentivada a procura de evidência para os meios já existentes, assim como a procura de novos meios que atuem na prevenção da SHO (8,9).

Apesar da extensa investigação académica neste contexto, ainda há muitas zonas cinzentas e muitas dúvidas por esclarecer. Assim sendo, o objetivo deste trabalho é obter um melhor entendimento da patologia, nomeadamente no que diz respeito à fisiopatologia, fatores de risco, manifestações clínicas associadas e prevenção. Se entendermos melhor todo o processo poderemos encarar a SHO com outra perspetiva e, eventualmente, contribuir para o desenvolvimento de avanços nesta área que permitam diminuir a sua incidência e as suas consequências mais graves.

2 Material e métodos

Para a realização deste artigo de revisão narrativa a pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes termos MESH: *infertility female, reproductive Techniques, assisted, ovulation induction, ovarian hyperstimulation syndrome*.

Foram selecionados os artigos mais recentes, maioritariamente com menos de 10 anos de publicação, incidindo sobretudo em meta-análises, revisões sistemáticas e ainda ensaios clínicos randomizados. Importa ainda salientar que toda a pesquisa foi realizada em inglês. No processo de seleção foram analisados os títulos, *abstract* e, por vezes, o texto integral, quando assim era conveniente.

Por último, foram ainda utilizadas *guidelines* de sociedades científicas relevantes na área que têm como objetivo orientar as técnicas de procriação medicamente assistida, nomeadamente da *European Society of Human Reproduction and Embriology* e da *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.

3 Discussão

3.1 Epidemiologia

Apesar da SHO ser uma complicação rara, todos os clínicos devem estar alertas para a eventualidade das mulheres que realizam tratamentos com estimulação ovárica possam desenvolver SHO (4).

A incidência de SHO varia de acordo com o tipo de tratamento de fertilidade aplicado, no entanto, quanto maior a estimulação ovárica, maior é o risco de desenvolver SHO. Cerca de 2,5 a 2,9% das mulheres sujeitas a técnicas de PMA desenvolvem pelo menos uma vez SHO. De acordo com a sociedade europeia de reprodução e embriologia, num estudo realizado em 2016, a taxa de incidência média de SHO nos últimos 20 anos era de cerca de 0,61 a 0,71%, tendo a incidência diminuído nos últimos anos na Europa, sobretudo devido ao uso de novas técnicas e protocolos que diminuem o risco de vir a desenvolver a doença (5,10).

Importa ainda salientar que existem alguns casos de SHO em situações de gestação espontânea descritos na literatura, no entanto tal situação é muito rara, podendo estar associado a alterações metabólicas (11).

3.2 Fisiopatologia

Durante um ciclo de estimulação ovárica, a administração de gonadotrofinas origina o crescimento de múltiplos folículos antrais para que se obtenha mais do que um ovócito por ciclo. A hiperestimulação ovárica pode ocorrer quando há uma hiper resposta às gonadotrofinas por parte do ovário. A exata fisiopatologia da síndrome ainda não é detalhadamente conhecida, contudo sabe-se que o mecanismo base é o aumento da permeabilidade capilar, que provoca uma deslocação do fluído do meio intravascular para o meio extravascular, também conhecido como 3º espaço. É este mecanismo que está na base de todas as alterações clínicas presentes nestas doentes (7).

Diversas substâncias e sistemas foram propostos como moduladores-chave na origem da SHO. O fator de crescimento do endotélio vascular, também conhecido como VEGF, parece ser o fator mais importante para o desenvolvimento da síndrome (7). Sabe-se que a duração e a intensidade dos sintomas dependem essencialmente da duração e da extensão do aumento da permeabilidade vascular que cada doente sofre. Na fase final de maturação do ovócito, quando é administrada hCG, esta liga-se aos recetores 2 do VEGF nas células endoteliais, provocando uma hipersecreção de VEGF no ovário, pelas células granuloso-luteínicas. Esta produção excessiva vai tornar os capilares permeáveis. O extravasamento de fluído intracelular leva à sua acumulação na cavidade abdominal e na cavidade pleural. Por outro lado, o extravasamento de volume no sistema intravascular pode originar anomalias da coagulação, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal de origem pré-renal, potencialmente fatal (12).

Recentemente, ao invés de se utilizar hCG para a maturação final dos ovócitos, tem vindo a ser utilizado um agonista da GnRH. Um agonista da GnRH desencadeia um pico endógeno de LH (hormona luteinizante), induzindo por si só a maturação final dos ovócitos. Verificou-se que quando era utilizado um agonista da GnRH os valores de VEGF no fluido folicular eram consideravelmente inferiores aos valores obtidos com hCG. Os valores séricos mantiveram-se semelhantes em ambas as situações. Isto pode ser explicado pelo tempo de semivida de ambas as hormonas, como a hCG tem uma semivida de aproximadamente 7 dias, as células da granulosa estão durante todo este tempo a serem estimuladas a produzir substâncias vasoativas como o VEGF. O contrário acontece quando são usados os agonistas, o tempo de semivida é muito menor, logo a estimulação para produzir substâncias vasoativas é também muito menor, diminuindo a incidência de SHO (13).

Existem outros estudos que defendem um papel mais indireto do VEGF, nestes pensa-se que o aumento dos níveis de estrogénio após a introdução das gonadotrofinas exógenas

aumenta a expressão dos recetores iónicos e são estes que provocam a tal permeabilidade vascular aumentada, levando à translocação de fluidos para o terceiro espaço (14).

Um estudo recente evidenciou uma importante correlação entre o VEGF e um fator de crescimento ovárico, o TGF- β 1 (fator de crescimento transformador beta). Este é um fator de crescimento extracelular que tem um importante papel na regulação da função ovárica, nomeadamente regula a esteroidogénese, proliferação celular e diferenciação celular nas células granulosas luteínicas. Esta proteína é também detetada no fluido folicular e, como tal, pensa-se que esta regulação ovárica se dá por meio de sinalização autócrina ou parácrina. O mecanismo através do qual o TGF- β 1 aumenta os níveis de VEGF, baseia-se num complexo sistema de sinalização celular, no qual está envolvido o complexo SMAD. Nas células da granulosa o TGF- β 1 liga-se aos seus recetores induzindo uma fosforilação do recetor regulador SMAD2 e SMAD3, estes ligam-se ao mediador comum, SMAD4, e este complexo SMAD é translocado até ao núcleo onde induz a expressão de genes mediados pelo TGF- β 1. Estes complexos têm a capacidade de se ligar diretamente ao promotor do VEGF, induzindo a sua transcrição. Existem ainda outras vias envolvidas neste mecanismo sinalizador, nomeadamente a via ERK1/2 e a via MAPK38. Foi ainda comprovado que modelos animais (ratos) com SHO têm, de facto, um aumento dos níveis séricos e foliculares de TGF- β 1, assim como de VEGF. Neste estudo, ao inibirem esta via de sinalização, verificou-se uma diminuição dos níveis de mRNA de VEGF. Adicionalmente nos modelos de rato com SHO verificou-se um alívio significativo dos sintomas característicos, nomeadamente diminuição do peso corporal e diminuição do tamanho e do peso ovárico (15).

Outro fator potencialmente implicado no aumento do VEGF é o stress do retículo endoplasmático (RE). Um estudo recente abordou esta hipótese e concluiu que perante fatores que aumentem o stress do RE, como por exemplo proliferação celular, inflamação e stress oxidativo que alteram o processo de *folding* proteico no RE, aumentam os níveis de XBP1(s), um fator de transcrição. As doentes com SHO têm de facto um aumento dos níveis de XBP1(S) e de VEGF, quando comparadas com as doentes controlo, o que parece indicar que os folículos das doentes com SHO estão com elevados níveis de stress do RE. Por outro lado, quando foi utilizado um inibidor do stress oxidativo, os níveis de XBP1(S) e de VEGF diminuíram (16).

Uma outra proteína que poderá ter algum impacto na fisiopatologia da doença é a claudina 5, uma proteína de adesão celular. Estudos demonstraram que após a administração de hCG, devido à sua ação parácrina, ocorria uma diminuição de expressão de claudina, aumentando assim a permeabilidade vascular (17).

O sistema RAA parece também ter alguma influência no desenvolvimento da síndrome. A angiotensina II aumenta a permeabilidade vascular e pode iniciar angiogênese, através do aumento da produção local de VEGF. Estudos em que foram utilizados inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA) na SHO inicial, mostraram uma redução da ascite, do peso corporal e do volume ovárico, sugerindo que estas moléculas têm também um papel na fisiopatologia desta síndrome (7,18,19).

Outro fator que se pensa estar envolvido na fisiopatologia da síndrome é a hormona anti-mülleriana (HAM). A HAM, um membro da superfamília TGF- β , é produzida nas células da granulosa durante as fases iniciais do desenvolvimento folicular. Esta hormona com a redução progressiva da reserva folicular vai diminuindo também até à menopausa. Assim sendo, é utilizada sobretudo para avaliar a reserva ovárica da mulher (12). É sabido que a via de sinalização da HAM (ativação da adenil ciclase) está alterada nas doentes com SHO. Esta alteração na via de sinalização diminui os efeitos inibidores da hormona no crescimento folicular, aumentando a sensibilidade dos ovários às gonadotrofinas exógenas, sendo estes ovários mais facilmente hiperestimulados. No estudo de *Morris RS et al.* foram detetados valores mais baixos de HAM no fluido folicular em mulheres com SHO, quando comparado com as restantes (21).

As células dendríticas e as citocinas inflamatórias também desempenham um papel relevante na fisiopatologia da síndrome. O fluido folicular para além de células da granulosa, glóbulos brancos, estrogénio, progesterona e citocinas contém também células dendríticas CD11+HLA-DR+. Estas designadas células dendríticas são um tipo de célula responsável pela apresentação de antigénios (identificam e processam os antigénios) e, quando maduras, podem ativar os linfócitos T *naive*, desempenhando assim um papel fundamental na resposta inflamatória. Verificou-se que mulheres com SHO, quando comparadas com o respetivo grupo controlo, teriam níveis mais elevados de células dendríticas e de citocinas inflamatórias (IL-10, IL-12, IL-18, IL-23) no fluído folicular, verificando-se assim que o fluído folicular destas doentes tinha um carácter pró-inflamatório. Este ambiente pró-inflamatório pode contribuir para a patogénese da SHO, uma vez que após a administração da hCG as células dendríticas participam na formação do corpo lúteo e promovem a transcrição de genes necessários para a ovulação, mas também genes relacionados com a angiogênese, como o VEGFa e o VEGFc. Assim, este ambiente inflamatório aumenta a produção de proteínas, o que por sua vez aumentam a permeabilidade vascular e, como tal, originam a SHO (22).

The pathogenesis of OHSS.

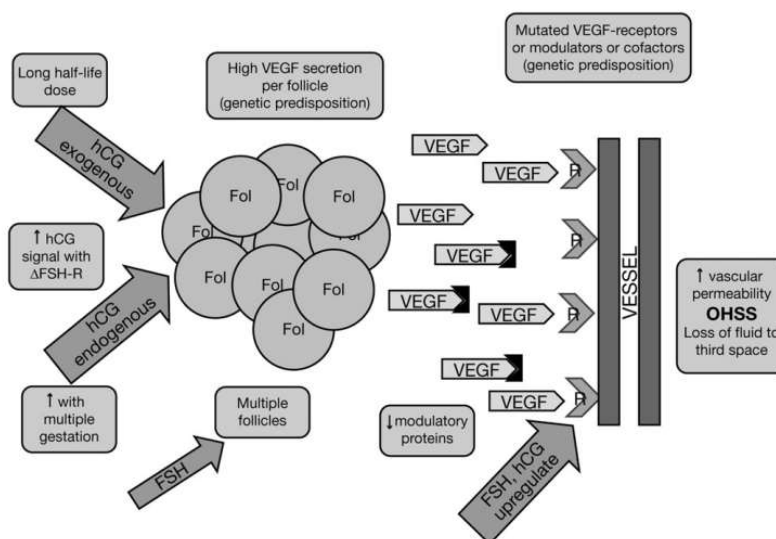


Figura 1 - Esquema representativo da fisiopatologia da SHO. Retirado de "Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician" de Wallach EE (23).

3.2.1 Fatores de risco

Para conseguirmos evitar a SHO é fundamental conhecermos quais as mulheres que estão em risco. É essencial avaliar a reserva ovárica da doente, assim como possíveis fatores de risco que aumentem a probabilidade de desenvolver hiperestimulação ovárica (24).

Os principais fatores de risco que se associam ao desenvolvimento da SHO são a idade jovem, síndrome do ovário poliquístico, índice de massa corporal (IMC) baixo, elevada contagem de folículos antrais (CFA) (>24), elevação dos níveis de hormona anti-mülleriana (>3,4 ng/mL), aumento dos níveis de estradiol (>3,500 pg/mL) e a existência de episódios prévios de SHO (1,23,25). Estes podem ser divididos em primários ou secundários. Os primários são a idade, o IMC, SOP ou a história prévia de SHO. Os secundários são os níveis de estradiol, contagem de folículos antrais e níveis de hormona anti-mülleriana. Também níveis elevados de inibina A e inibina B, 13 ou mais folículos com mais de 11 mm de diâmetro antes da maturação final dos ovócitos, história de alergias, hipotireoidismo, hiperprolactinemia e grupo sanguíneo A (24).

As mulheres com SOP são um grupo particularmente suscetível à SHO. A associação frequente do ovário poliquístico com hiperandrogenismo e anovulação têm como consequência uma maior incidência de infertilidade e, como tal, são muitas vezes propostas para realização de FIV. Estas mulheres têm ainda outras particularidades que as torna mais

suscetíveis à SHO, nomeadamente pelo facto de apresentarem uma contagem de folículos antrais por norma aumentada, assim como o nível de hormona anti-mülleriana. Deste modo, estas doentes quando sujeitas a ciclos de reprodução assistida têm um risco acrescido de desenvolver SHO (26).

De acordo com alguns estudos desenvolvidos na área chegou-se à conclusão de que os fatores que parecem ter maior impacto na severidade da doença são a idade, os níveis basais de FSH (hormona foliculoestimulante) e os níveis de estradiol, sendo este último o mais preponderante sobretudo nas mulheres com SOP concomitante. Por outro lado, o IMC e a contagem de folículos antrais não aparentam ter relação com a gravidade da doença (24). Inclusivamente doentes com picos séricos de estradiol superiores a 2045 pg/mL e um número total de ovócitos superior a 12 podem ser bons indicadores das doentes que estão em risco de desenvolver SHO moderada a severa (24).

3.3 Classificação e Manifestações Clínicas

A SHO pode ser classificada como precoce ou tardia. A SHO precoce ocorre nos primeiros 9 dias após a retirada do ovócito e é uma consequência direta da estimulação do ovário com hCG exógena. A SHO tardia ocorre após os primeiros 10 dias e está relacionada com a produção endógena de hCG ou, alternativamente, relacionada com a administração exógena de hCG fornecida para suportar a fase lútea (23).

A SHO pode ainda ser classificada como ligeira, moderada ou severa. A doença ligeira é caracterizada por aumento do volume ovárico, mas mantendo-se em valores $<8 \text{ cm}^2$, desconforto abdominal nos quadrantes inferiores e ligeira distensão abdominal. Na doença moderada podem surgir concomitantemente náuseas e vômitos, diarreia, distensão abdominal mais proeminente com ascite já visível na ecografia, aumento do volume ovárico ($8-12 \text{ cm}^2$) e aumento da contagem de leucócitos. Na forma severa da doença verifica-se uma ascite clinicamente evidente, oligúria ou anúria, hematócrito superior a 45%, hiponatremia, hipoosmolaridade, hipoproteinemia e volume ovárico superior a 12 cm^2 . Em algumas doentes com a forma mais severa da doença pode haver uma rápida progressão para um estado crítico, podendo ocorrer hidrotórax, síndrome de dificuldade respiratória aguda, insuficiência renal, insuficiência hepatorenal, fenómenos tromboembólicos e ainda uma hemorragia decorrente de uma possível rotura ovárica (1,4,23).

A forma ligeira da doença é a mais comum nos ciclos de estimulação ovárica e em geral é suficiente um analgésico oral e alertar para sintomas mais graves que possam surgir e que devem motivar uma visita ao serviço de urgência. Em ciclos em que não foi possível obter uma gravidez a síndrome ligeira ou moderada desaparece espontaneamente após a menstruação; contudo, em ciclos onde foi possível obter uma gravidez o aumento dos níveis de hCG endógena aumenta o risco de perpetuação da doença e evolução para a sua forma mais severa e potencialmente fatal. Estas doentes normalmente necessitam de hospitalização, acessos endovenosos, fluidoterapia, paracentese e anti coagulação profilática (23).

3.4 Prevenção

A estimulação ovárica é um processo complexo que inclui várias etapas. A primeira etapa passa por administrar FSH de modo a iniciar o crescimento folicular ou, em alternativa, nos protocolos longos de agonistas da GnRH pode ser preferível iniciar com a administração isolada de um agonista da GnRH, para dessensibilizar o ovário e posteriormente adicionar a gonadotrofina para estimular o crescimento folicular. De seguida, para ser possível controlar o momento da ovulação e a qualidade dos ovócitos utilizam-se fármacos que bloqueiam a sinalização de GnRH para a hipófise, impedindo assim o pico de LH, permitindo um controlo externo do eixo. Os fármacos utilizados para este fim são os agonistas da GnRH ou os antagonistas da GnRH, alguns progestativos podem também ser utilizados. Por fim é necessário ocorrer a maturação final dos ovócitos, que num ciclo normal dá-se aquando do pico de LH, no entanto, num ciclo de estimulação ovárica, como há um controlo externo do eixo a maturação tem que ser induzida. Para tal pode ser utilizada a hCG ou agonistas da GnRH. Deste modo, após realização da punção folicular para recolha ovocitária, seguida da FIV ou ICSI (injeção intracitoplasmática) podemos optar por realizar a transferência embrionário neste ciclo a fresco ou então criopreservar a totalidade dos embriões e realizar a sua transferência num novo ciclo mais tarde. Durante todas estas etapas podem ser tomadas algumas decisões que diminuam o risco da mulher desenvolver SHO (9).

Após identificação das mulheres em risco de serem grandes respondedoras, pelas suas características e antecedentes, opta-se por um protocolo adaptado que passa pela utilização de um antagonista da GnRH e utilização de uma dose mínima de gonadotrofina (150 IU), na tentativa de minimizar a resposta excessiva por parte do ovário. Seguidamente avalia-se a resposta com recurso a ecografia e aos níveis séricos de estradiol, identificando ou confirmando precocemente as grandes respondedoras que, conseqüentemente, têm maior risco de desenvolver SHO (9,27). Tal acontece quando há uma resposta exagerada à administração da FSH (150-225 IU FSH), caracterizada pela existência de mais de 18 a 19 folículos de tamanho superior a 11 mm de diâmetro no dia de administração de hCG (28). A partir do momento em que estas doentes são identificadas é mais fácil tomar as medidas necessárias para evitar o desenvolvimento da síndrome. Para além disto é importante estar atento a outros fatores de risco já mencionados acima, especialmente os níveis elevados de estradiol (27,28).

3.4.1 Ajuste da dose de FSH

Um dos potenciais alvos na prevenção da SHO é o ajuste da dose de FSH no início do processo de estimulação ovárica ou durante o mesmo. Por norma é utilizada uma dose inicial de FSH baixa para grandes respondedoras, de cerca de 150IU, de acordo com as *guidelines* da ESHRE e, habitualmente, os clínicos vão ajustando a dose consoante a resposta da mulher, avaliada através de ecografia e doseamentos hormonais (27). A escolha da dose inicial, por norma, assenta nas características da mulher, nomeadamente na presença ou não de fatores de risco (níveis aumentados de HAM, FSH aumentada ao 3º dia, idade, peso corporal, resposta prévia a um tratamento, SOP, alterações tiroideias, entre outros) (29). Apesar de teoricamente fazer sentido diminuir a dose de FSH durante o ciclo para diminuir a incidência de SHO não existem estudos com qualidade suficiente que demonstrem que o ajuste da dose a meio do período de estimulação seja benéfico, como tal, não é recomendado fazê-lo (9,29). Para além disto verificou-se que em mulheres sujeitas a FIV/ICSI potencialmente grande respondedoras (isto é CFA>15 sem SOP) uma redução da dose de FSH de 50 IU não influencia a taxa de nascimentos vivos ou a incidência de SHO quando comparado com a dose standard de 150 IU. Assim sendo, o ajuste da dose de FSH não é um alvo preventivo de doença, contudo devem ser efetuados mais estudos neste âmbito (30).

A individualização da dose inicial de folitropina delta, uma nova FSH recombinante, ao contrário das anteriores, diminuiu o risco de SHO moderada a severa, assim como diminuiu a necessidade de recorrer a medidas preventivas adicionais quando comparado com a dose convencional de folitropina alfa. Este processo de individualização inicial da dose, recorre aos níveis de HAM e ao peso corporal (31). Assim sendo, esta opção poderá constituir uma alternativa na prevenção da síndrome, contudo mais estudos são necessários.

3.4.2 Citrato de Clomifeno e Letrozole

Existem alternativas à utilização de gonadotrofinas, nomeadamente o Citrato de Clomifeno (CC) e o Letrozole (LTZ), ambos disponíveis em formulação por via oral. O CC é um modulador seletivo de recetores de estrogénios, que atua pela competição do recetor de estrogénio no hipotálamo, estimulando uma natural secreção de FSH. O LTZ é um inibidor da aromatase e, como tal, bloqueia a síntese de estrogénio, diminuindo os seus níveis no sangue periférico, aumentando os níveis de FSH produzidos na hipófise. A principal vantagem destes

dois fármacos reside no facto de serem administrados por via oral, reduzindo assim as complicações associadas às injeções de FSH, tendo ainda a vantagem de serem mais baratos (32,33).

A possibilidade de utilizar estes fármacos e diminuir as doses de FSH administradas foi levantada e fizeram-se estudos para avaliar a sua eficácia. Verificou-se que em mulheres com grande resposta ovárica, isto é, as com maior risco de desenvolver SHO, o uso de CC ou LTZ diminuiu o risco de SHO. Contudo, com o uso de CC verificou-se um menor número de ovócitos recolhidos o que pode implicar uma diminuição da taxa de nascimentos vivos. O CC tem ainda o risco de desenvolver resistências (32–35). Por outro lado, o uso de LTZ é ainda mais controverso uma vez que existem poucos estudos relativos ao seu papel em grandes respondedoras. Num estudo verificou-se que o uso de LTZ num protocolo de agonistas da GnRH não diminui os níveis de estradiol na fase final da fase folicular e, como tal, não diminui os níveis de progesterona, estes estão associados a uma menor taxa de implantação e, como tal, o LTZ não influencia positivamente o resultado final (36). Numa meta análise recente verificou-se que a administração de LTZ após recolha ovocitária em mulheres com alto risco não apresenta benefício na prevenção de SHO ligeira, moderada ou severa individualmente, contudo parece diminuir ligeiramente o risco de SHO moderada que evolui para severa (37).

Deste modo, conclui-se que apesar de poderem diminuir a incidência de SHO, ainda não devem ser fármacos recomendados na prática clínica, no entanto são potenciais alvos na prevenção da doença e como tal mais estudos devem ser efetuados para melhor percebermos o seu impacto nos protocolos de estimulação ovárica (38).

3.4.3 Protocolo agonista vs. antagonista

Uma parte essencial do processo de estimulação ovárica é o controlo do eixo hipotálamo-hipófise-ovário de modo a impedir a luteinização precoce. Esta pode ser alcançada através de protocolos com agonista da GnRH ou através de antagonista da GnRH, uma vez que ambos suprimem a ação da hipófise. O protocolo com antagonista é mais curto e diminui o risco de SHO (39). O antagonista da GnRH compete diretamente com a GnRH endógena. A utilização de um protocolo de antagonista de GnRH tem ainda a vantagem de necessitar de menores doses de gonadotrofinas, cursar com níveis de estradiol mais baixos, apresentar menor taxa de cancelamento dos ciclos e níveis de estradiol mais baixos (40).

A vasta maioria dos estudos evidenciou que o uso do protocolo com antagonista, para além de reduzir o risco de SHO, mantém taxas de eficácia semelhante a outros protocolos. Contudo, foi demonstrado em alguns estudos uma diminuição das taxas de gravidez neste grupo de doentes (39). Num ensaio clínico randomizado de *M. Toftager. et al* demonstrou-se que com o uso do protocolo curto de antagonista há uma redução significativa do risco de SHO, assim como as taxas e gravidez e de nascimentos vivos se mantêm semelhantes às do protocolo com agonista da GnRH. No entanto, verificou-se uma diminuição do número de ovócitos retirados no grupo do protocolo curto (41). Para além disto, numa meta-análise de 2016 concluiu-se com evidência de moderada qualidade que o uso do protocolo curto de antagonista de facto reduz o risco de SHO sem reduzir a probabilidade atingir uma gravidez e um nascimento, quando comparado com o protocolo longo de agonista (42).

Nas mulheres com SOP o protocolo com antagonista demonstrou ser eficaz (número semelhante de ovócitos retirados, taxa de gravidez clínica...) e diminui bastante o risco de SHO moderada a severa (39,40,43–45).

Assim se conclui que o protocolo com antagonista da GnRH demonstrou ser o mais adequado para o perfil de grandes respondedoras e também para mulheres com SOP, visto que em ambas diminuiu o risco de desenvolver SHO, sem grandes variações nas taxas de gravidez e de nascimentos vivos.

3.4.4 Maturação final dos ovócitos

Para induzirmos a maturação final dos ovócitos existem duas alternativas, o uso de hCG e o uso de um agonista da GnRH. Vários estudos demonstraram que o método mais eficaz a prevenir o surgimento de SHO é a utilização de agonista da GnRH (46–52). Contudo, os estudos diferem no que diz respeito à taxa de gravidez, taxa de nascimentos vivos, taxa de implantação embrionária, desenvolvimento embrionário e taxa de abortos. Foi demonstrado que sem a utilização de suporte lúteo ocorria uma maior taxa de abortos quando se utilizava agonista da GnRH, em protocolos de transferência a fresco (50,52). Num estudo de 2017 verificou-se que mulheres entre os 35 e os 40 anos às quais foi administrada hCG para a maturação final dos ovócitos precisavam de menos ciclos para conseguir um nascimento, tinham ainda maior taxa de implantação embrionária. No entanto a taxa de nascimento cumulativa foi semelhante em ambos os grupos (51). Foi demonstrado que embriões decorrentes de ciclos com hCG ou com agonistas da GnRH têm cinéticas de desenvolvimento diferentes. Os que utilizaram agonistas da GnRH foram fecundados mais

cedo e a clivagem embrionária, até ao estágio de 6 células, foi mais curto quando comparado com o grupo da hCG. Contudo, o desenvolvimento posterior foi semelhante em ambos os grupos (51).

Num estudo retrospectivo de 2022 foi comparada a utilização de um agonista da GnRH como *trigger* sozinho com a utilização de duplo *trigger*, isto é agonista da GnRH mais hCG, em mulheres que efetuaram protocolo curto de antagonista e estratégia de *freeze all*, concluiu-se que o uso de duplo *trigger* com baixa dose de hCG (1000 IU a 2000 IU) não melhora a maturação ovocitária nem a qualidade dos embriões, para além do mais verificou-se que os uso de agonista da GnRH isoladamente para a maturação final dos ovócitos diminui o risco de desenvolver SHO quando comparado com o duplo *trigger* (53). Noutro estudo de 2019, foi averiguado o uso de baixas doses de hCG em mulheres que realizam transferência a fresco, quer no momento do *trigger*, quer 35 horas após. Ficou demonstrado que o uso de um agonista associado a uma baixa dose de hCG melhora as taxas de gravidez obtidas, contudo, aumenta ligeiramente o risco de SHO (54).

Facilmente se pode considerar que a utilização de um agonista da GnRH é mais fisiológica, uma vez que liberta LH e FSH endógenas, no entanto isto não é verdade. O pico de LH num ciclo natural dura cerca de 48 horas e contempla 3 fases, enquanto o pico de LH induzido pelo agonista da GnRH dura menos tempo e tem uma menor amplitude de secreção, consistindo em apenas 2 fases, que duram 24 a 36 horas. Assim sendo, há uma menor libertação de gonadotrofinas por parte da hipófise e os folículos ováricos estão menos expostos à sua ação, quando comparado com um ciclo natural. É este menor tempo de exposição às gonadotrofinas e a falta de estimulação lútea que resultam numa rápida luteólise, que por sua vez origina um menor risco de SHO. O agonista GnRH consegue iniciar a cascata de sinalização intracelular responsável por induzir a apoptose das células granuloso luteínicas, o que pode originar uma falência lútea. Assim podemos pensar que num ciclo com transferência fresco, sob a administração de agonistas da GnRH a estimulação do corpo lúteo não é suficiente para ter a capacidade de sintetizar os esteroides necessários para um desenvolvimento do endométrio adequado que possa sustentar as fases iniciais da implantação. A hCG exógena quando administrada para maturação final dos ovócitos, como tem um tempo de semivida maior, já não provoca esta falência lútea precoce. No entanto, aumenta em muito o risco de desenvolver SHO (50,51).

De modo a ultrapassar o problema da falência lútea pode-se recorrer a suplementação hormonal, quer com altas doses de estrogénio e progesterona ou através da adição de pequenas doses de hCG, que atua como um análogo da LH (50,51,55). No entanto, este suporte lúteo com hCG associou-se com um aumento do risco de SHO (56). A progesterona

associada a um agonista da GnRH pode ser administrada por via intramuscular ou por via vaginal, a escolha da via não altera os resultados obstétricos (56). O estrogénio é administrado por via oral. O uso de progesterona como suplemento mostrou diminuir a incidência de SHO. Quanto ao estrogénio as fontes são contraditórias (55,56).

3.4.5 Coasting

Outra técnica que pode reduzir o risco de SHO é o *coasting*. É um processo que consiste na suspensão da administração da gonadotrofina durante um ou dois dias de modo a permitir uma diminuição dos níveis de estradiol para um limiar mais seguro, antes de desencadear a maturação final do ovócito. Apesar de diminuir o risco de SHO esta técnica pode ter efeitos adversos nos resultados clínicos, tais como taxas mais baixas de implantação e de gravidez. Para além disto, não houve evidência que justificasse que o método de *coasting* fosse melhor do que outras técnicas preventivas, como a administração de cabergolina, ou duplo *trigger* (hCG e agonista), antagonista.... Assim sendo, é preferível a utilização de um agonista da GnRH, uma vez que reduz igualmente o risco de SHO e têm resultados finais mais favoráveis, sendo 1ª linha em mulheres com grande resposta estimada (57,58).

Houve um estudo que comparou a eficácia das técnicas de *coasting* com o uso da cabergolina e, o uso das duas em conjunto em mulheres de alto risco. Verificou-se que o uso das duas técnicas concomitantemente reduz o risco de SHO (59). Mais estudos deverão ser efetuados, antes de introduzir este método na prática clínica.

3.4.6 Frezze all vs. fresh transfer

Outra estratégia bastante usada na SHO é a criopreservação da totalidade dos embriões para posterior transferência, estratégia que designamos por "*frezze all*". O método tradicional passa por implantar os embriões no mesmo ciclo da estimulação ovárica, a chamada "*fresh transfer*".

A criopreservação dos embriões confere tempo aos ovários e ao endométrio para recuperar da estimulação, permitindo um restabelecimento do endométrio proporcionando um novo começo para ambos. Cria-se um ambiente intrauterino mais favorável para a

implantação e placentação do embrião, evitando a condição suprafisiológica, isto é, o aumentando para além dos níveis fisiológicos, que se verifica após estimulação ovárica. Por outro lado, torna ainda possível selecionar os melhores embriões na fase de blastocisto e transferi-los num ciclo seguinte (60–62). Na transferência de embriões a fresco, há um aumento dos níveis de estrogénio, o que se associa a maior risco de SHO e de perda gestacional (61).

Os estudos são consensuais, a criopreservação dos embriões, estratégia “*freeze all*”, é de facto mais segura, uma vez que diminui explicitamente o risco de desenvolver SHO em mulheres com grande resposta ovárica submetidas a FIV/ICSI (9,62–67).

Relativamente aos resultados obstétricos de ambas as técnicas, conclui-se que não existem diferenças significativas na taxa de gravidez obtida nem na taxa de nascimentos vivos, entre os procedimentos de *freeze-all* e *fresh transfer* (60,62–64) havendo até evidência de maiores taxas de nascimentos vivos nos casos submetidos a *freeze-all* (67). Contudo há estudos em que se verificou maior incidência de perdas gestacionais nas mulheres submetidos a *fresh transfer* (62). Também em mulheres inférteis com SOP, a transferência de embriões criopreservados associou-se a uma taxa mais elevada de nascimentos vivos, menor risco de SHO e maior risco de pré-eclâmpsia (61,67,68).

Muitos consideram a transferência a fresco com suporte lúteo uma alternativa ao *freeze-all*. Contudo, esta demonstrou não ser mais segura, uma vez que não elimina por completo o risco de desenvolver a síndrome moderada a severa. Se for para fazer a transferência a fresco, após a recolha ovocitária administra-se imediatamente uma dose baixa de hCG. A alternativa à hCG, que aumenta de imediato risco de SHO, passa pela utilização de suplementação com estrogénio e progesterona (associado a resultados obstétricos menos favoráveis) ou então pela individualização das doses de hCG necessárias. No entanto têm de ser desenvolvidas mais estudos nesta área, sobretudo para doentes em grande risco de desenvolverem SHO (64).

Em suma, o recomendado neste momento é uma estratégia de *freeze all* para eliminar o risco de aparecimento tardio de SHO. E pode ser aplicável em protocolos com agonistas de GnRH e com antagonista da GnRH. Se for feita transferência a fresco é preferível utilizar agonista da GnRH para induzir a maturação final dos ovócitos do que hCG com a subsequente suplementação hormonal (9).

3.4.7 Agonistas da dopamina

Os agonistas da dopamina (cabergolina, bromocriptina, quinagolide) são fármacos com poucos efeitos secundários, já amplamente utilizados no tratamento da hiperprolactinemia (69). Estes impedem a saída de fluído dos vasos sanguíneos para outras cavidades do corpo. O mecanismo de perda de fluído para o 3º espaço está na base da fisiopatologia da SHO. Deste modo, os agonistas da dopamina podem ter um papel interessante na prevenção da síndrome (69,70). Os agonistas da dopamina previnem a fosforilação do VEGFR2 e reduzem *in vitro* e *in vivo* a libertação de agentes angiogénicos. Como resultado, a permeabilidade vascular é também reduzida (71).

Quanto à sua ação na prevenção da SHO provou-se que a sua utilização diminui de facto a incidência da síndrome, contudo parece não ter grande impacto na redução da severidade. Por outro lado, o seu impacto na implantação, taxa de gravidez, taxa de abortamentos, incidência de malformações e taxa de nados vivos ainda não é completamente conhecida. Apesar de haver alguns estudos em que não se verificou alterações quanto a estes parâmetros, estes resultados devem ser interpretados com precaução e mais estudos devem ser efetuados para esclarecer a situação (70–74).

Para além de serem usados de forma profilática, alguns estudos demonstraram que os agonistas da dopamina também têm conseguido atuar na doença estabelecida, funcionando como tratamento da mesma (73). Estes podem ser iniciados quer no momento da retirada dos ovocitárias quer aquando da administração da hCG, sem impacto na incidência nem nos resultados (75).

Houve inclusivamente estudos que analisaram se a utilização da cabergolina em baixa dose (0,25 mg para 8 dias) teria impacto na prevenção de SHO e verificou-se que sim, de facto que diminuía a incidência de SHO (76). Contudo isto é controverso, porque outro estudo demonstrou que os agonistas da dopamina só poderiam ser eficazes se se aumentasse as doses, ponderando-se até utilizar vias de administração com maior biodisponibilidade como o comprimido vaginal ou perfusão intravenosa, no entanto mais estudos são necessários (69).

3.4.8 Metformina

A metformina, fármaco de primeira linha no tratamento da diabetes, tem um efeito anti-hiperglicemiante através da redução da neoglicogénese hepática, é amplamente utilizado no tratamento da diabetes Mellitus tipo 2. Este fármaco tem sido bastante estudado nas doentes com SOP, uma vez que modifica a morfologia ovárica (reduz o tamanho dos folículos antrais, reduz a expressão de VEGF), melhora os níveis de androgénios intra ováricos (responsáveis estimulação nas fases iniciais do desenvolvimento folicular androgénio mediado) e aumenta a resistência à insulina sistémica e local (77).

Em mulheres com SOP a metformina não tem demonstrado efeitos significativos nas taxas de gravidez, e de nascimentos, no entanto a sua utilização reduziu a incidência de SHO e na meta análise de *Palomba S. et al.* aparentou melhorar as taxas de aborto e implantação. Os efeitos secundários do fármaco ainda são incertos e, como tal, mais estudos devem ser realizados (74,77–79).

3.4.9 Ácido acetilsalicílico

As mulheres sujeitas a estimulação ovárica atingem níveis elevados de estrogénio no sangue. O aumento dos níveis de estrogénio associado à hCG conduzem à sobreexpressão de diversas citocinas inflamatórias e interleucinas, aumento da atividade da renina, VEGF e origina ainda hiperestimulação plaquetar (80). As plaquetas ativas libertam cálcio e produzem serotonina e ácido araquidónico. O ácido araquidónico é convertido em tromboxano A2 pela enzima cicloxigenase nas plaquetas. A cicloxigenase é inibida irreversivelmente pelo ácido acetilsalicílico (AAS) nas plaquetas, diminuindo conseqüentemente a produção de tromboxano A2. Para além disto a cicloxigenase ainda converte o ácido araquidónico em prostaciclina nas células endoteliais, que também consegue ser inibido com AAS. Assim sendo, o AAS em baixa dose (50-150 mg/dia) aumenta o rácio PGI₂/TXA₂. Deste modo podemos especular que o AAS em baixa dose pode prevenir a ativação plaquetar, impedindo a libertação de substâncias vasoativas e, conseqüentemente, diminuir a incidência de SHO (80).

Nos ensaios realizados em mulheres com SOP concluiu-se que com o uso do AAS não houve diferenças significativas relativamente ao número de ovócitos retirados, quantidade de embriões obtidos ou embriões criopreservados, contudo, os embriões não tinham tanta

qualidade (grau III – os de pior qualidade). A taxa de fecundação foi maior com o uso de AAS em baixa dose, não se tendo verificado diferenças significativas na taxa de implantação nem na taxa de gravidez clínica. Por fim, não se verificou diminuição da incidência de SHO (80).

Noutro estudo foi demonstrado um efeito benéfico do AAS sobretudo em mulheres de alto risco, ou seja, grandes respondedoras (81). Numa meta-análise realizada em 2016, a aspirina foi considerada o tratamento adjuvantes mais eficaz na prevenção da SHO, sem grandes efeitos adversos a documentar (74). Por outro lado, em termos de resultados da gravidez, o uso de AAS em baixa dose não mostrou evidência significativa e, como tal, não deve ser preferida a outros métodos já existentes como o uso de protocolos de antagonistas e de *frezze-all*. (82).

Finalmente devemos ainda considerar outros efeitos positivos que o AAS possa exercer, nomeadamente reduzir o risco de embolismo nas mulheres com SHO (74).

3.4.10 Expansores de volume

O uso de expansores do volume plasmático, como a albumina, amido hidroxietil e manitol pode ter um papel na prevenção da SHO. A administração de fluido intravenoso resulta numa restituição do volume intravascular e na inativação de intermediários vasoativos responsáveis pela fisiopatologia da síndrome (83).

A evidência demonstrou que o uso destes agentes expansores de volume reduz o risco de SHO moderada a severa em mulheres de alto risco. Os eventos adversos parecem ser raros, mas não existe informação suficiente para o confirmar. Em alguns estudos foi mesmo demonstrado que a albumina diminuía as taxas de gravidez. São necessários ensaios clínicos randomizados mais extensos antes de introduzir estes agentes na prática clínica (83,84).

3.4.11 Cálcio

A infusão de cálcio pode inibir o sistema RAA e conseqüentemente diminuir os níveis de VEGF e, como tal, reduzir a incidência de SHO. É mais seguro do que utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina, uma vez que estes têm efeitos teratogénicos (85,86).

Foi demonstrado que o uso de cálcio intravenoso em mulheres de alto risco de SHO e, ou, em mulheres com SOP diminui o risco de desenvolver a doença moderada a severa, sem efeitos negativos aparentes nos resultados obstétricos (74,85,86). Num estudo recente de 2022 foi comparada a eficácia da infusão de cálcio (10%, 10 mL em 200 mL de NaCl) à eficácia da cabergolina (0,5 mg por dia, durante 8 dias desde a administração de hCG) na prevenção da síndrome. Os resultados obtidos evidenciaram uma eficácia comparável entre ambos os agentes (87). Deste modo, poderemos considerar a infusão de cálcio um alvo terapêutico e realizar mais estudo científico sobre o impacto desta substância na prevenção da SHO.

No fundo, a melhor estratégia para prevenir a SHO é identificar quais as mulheres em risco e personalizar o melhor protocolo para cada uma delas. O protocolo de escolha nestas mulheres passa por uma estimulação com antagonista da GnRH seguida por uma maturação final dos ovócitos com agonista da GnRH e idealmente uma técnica de *freeze-all*, quando tal não é possível pode recorrer-se à suplementação com estrogénio e progesterona de modo a impedir a falência lútea quando se equacionar transferência a fresco (9,48).

3.5 Perspetivas futuras

Na fisiopatologia da SHO está envolvida a sobreexpressão do VEGF. Num estudo referido anteriormente verificou-se que o fator de crescimento ovárico TGF- β 1 expresso pelas células granuloso-luteínicas aumenta a expressão de VEGF, através de várias vias de sinalização, nomeadamente a SMAD, mas também a via ERK1/2 e a via MAPK38. Se fosse possível desenvolver novas técnicas e novos fármacos que permitissem bloquear estas vias de sinalização, seria possível diminuir a incidência e a severidade dos sintomas da SHO. Assim sendo, estes resultados permitem um melhor entendimento dos mecanismos que medeiam a expressão de VEGF nas células granuloso luteínicas, o que pode naturalmente levar ao desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para a SHO.

Se tivermos em consideração o stress do RE, que aumenta os níveis da proteína XBP1(S) e de VEGF nas doentes com SHO, podemos também considerar um inibidor do stress do RE para diminuir produção de XBP1(S) e de VEGF e, conseqüentemente, prevenir a ocorrência ou diminuir a incidência de SHO. Existem já fármacos que diminuem o stress do RE, como o TUDCA (*tauroursodeoxycholic acid*). Esta pode ser uma nova área de investigação na prevenção da SHO.

Para além disto era importante insistir no papel das células inflamatórias na génese da síndrome, poderá ser relevante para melhor compreendermos a fisiopatologia da síndrome e desenvolver novas armas terapêuticas.

Por outro lado, se formos capazes de perceber melhor a verdadeira fisiopatologia da síndrome poderemos encontrar novos alvos terapêuticos que possam eliminar ou então reduzir a incidência e a severidade da síndrome. Mais estudos devem ser incentivados para percebermos por completo a fisiopatologia da SHO.

Relativamente à prevenção da SHO com esta revisão sistemática foi possível perceber que existem vários fármacos, técnicas e protocolos que podem diminuir a incidência e a severidade da síndrome: protocolo de antagonista da GnRH, individualização da dose de FSH, maturação final dos ovócitos com um agonista da GnRH, ao invés de utilizar hCG, criopreservação de embriões, *coasting*, agonistas da dopamina, metformina, expansores de volume, cálcio, AAS... Apesar de todos estes processos serem um grande alvo da pesquisa científica, ainda nenhum deles conseguiu eliminar por completo a ocorrência da SHO. Assim sendo, devem ser feitos mais estudos que mostrem a evidência destas técnicas, e o seu verdadeiro impacto nos resultados obstétricos, nomeadamente na taxa de gravidez, taxa de abortamentos, taxa de nados-vivos e malformações feitas, entre outros.

Finalmente é preciso fazer uma criteriosa seleção das doentes que apresentam risco de desenvolver a síndrome, identificar os sintomas precocemente e explorar novas hipóteses terapêuticas para que seja possível melhorar o prognóstico desta doença a longo prazo.

4 Conclusão

A SHO é uma complicação iatrogénica que resulta da estimulação ovárica e da indução da ovulação durante as técnicas de reprodução medicamente assistida, com uso de gonadotrofinas exógenas. Apesar de autolimitada na maioria das vezes, nem sempre assim o é, podendo ser fatal em determinadas situações.

É fundamental identificar precocemente as mulheres em alto risco de desenvolverem a síndrome e iniciar de imediato um conjunto de estratégias que permitam prevenir ou atenuar a gravidade da síndrome. Esta estratégia pode passar por optar por protocolos de antagonista da GnRH ao invés de agonista, utilizar um agonista para induzir a maturação final dos ovócitos e criopreservar os embriões. Apesar de nenhuma destas técnicas eliminar por completo o risco de SHO, são as que mais evidência demonstraram e as que são verdadeiramente recomendadas pelas sociedades internacionais.

Assim sendo, percebemos que ainda há um longo caminho a percorrer até conseguirmos ganhar a batalha contra a SHO. Mais estudos devem ser efetuados para compreendermos de forma mais completa e detalhada a fisiopatologia da síndrome e, se assim for possível, identificar novos alvos terapêuticos e preventivos. Por outro lado, devem ser melhor explorados os alvos já conhecidos, nomeadamente a utilização de agonistas da dopamina, metformina, AAS e outros, que apesar de promissores não demonstraram evidência suficiente para serem recomendados na prática clínica.

Apesar de o estudo desta patologia ir no bom caminho, não deve ficar por aqui. Estas doentes e estes casais merecem o apoio da comunidade científica e mais estudos devem ser realizados para conseguirmos de vez eliminar a síndrome de hiperestimulação ovárica.

Agradecimentos

Pela realização desta tese, agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Margarida Silvestre pela disponibilidade, prontidão e apoio. Sem a sua ajuda e a sua experiência na área este trabalho não teria sido realizado.

Agradeço aos meus pais pelo seu apoio ao longo destes anos e por me darem condições para lutar e cumprir os meus sonhos. São um exemplo a seguir.

Agradeço às minhas amigas por sempre estarem presentes e pelo seu apoio.

Finalmente, agradeço ao meu namorado, companheiro de todos os momentos pela sua calma, carinho e paciência ao longo deste longo percurso. Agradeço pela sua fonte de apoio e motivação sem fim. Sem ele não teria sido possível.

Referências

1. Speroff's CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY. 9th ed. Wolters Kluwer;
2. Kim H, Han SJ, Hong YS, Kim SW, Ku SY, Suh CS, et al. Optimal Oocyte Number in Controlled Ovarian Stimulation with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist/Antagonist and Day 3 Fresh Embryo Transfer. *Reproductive Sciences* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Mar 23];28(10):2861–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43032-021-00550-1>
3. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, la Barbera A, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2016;106(7):1634–47.
4. Shanbhag S, Bhattacharya S. Current management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hosp Med*. 2002;63(9):528–32.
5. de Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Human Reproduction* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 23];35(12):2832–49. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/35/12/2832/5981783>
6. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: Review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Human Reproduction*. 2016;31(9):1997–2004.
7. Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016;28(4):236–41.
8. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jan 23 [cited 2022 Jan 29];2017(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012103.pub2/full>
9. ESHRE. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI | Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE reproductive Endocrinology guideline group. 2019;(October).
10. Wyns C, de Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka M, Motrenko T, Smeenk J, et al. results generated from European registries by ESHRE † The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) ‡ for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ESHRE PAGES. *Human Reproduction Open* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 23];00(0):1–17. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-6581-5003>
11. Sridev S, Barathan S. Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism. *Journal of Human Reproductive Sciences* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Dec 27];6(2):158. Available from: </pmc/articles/PMC3778607/>

12. Ferrero H, García-Pascual CM, Gaytan M, Morales C, Simon C, Gaytan F, et al. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in an ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) animal model: implications for treatment of OHSS with dopamine receptor 2 agonists. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 31];102:1468-1476.e1. Available from: <http://fertstertforum.com/ferrero-h-d2ag-ovarian-veg-f-ohss/>
13. Cerrillo M, Pacheco A, Rodríguez S, Gómez R, Delgado F, Pellicer A, et al. Effect of GnRH agonist and hCG treatment on VEGF, angiopoietin-2, and VE-cadherin: trying to explain the link to ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Jun 30 [cited 2022 Jan 17];95(8):2517-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21269615/>
14. Ajonuma LC. Is vascular endothelial growth factor (VEGF) the main mediator in ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)? *Medical Hypotheses*. 2008 Jan 1;70(6):1174-8.
15. Fang L, Li Y, Wang S, Li Y, Chang HM, Yi Y, et al. TGF- β 1 induces VEGF expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Experimental and Molecular Medicine*. 2020 Mar 1;52(3):450-60.
16. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Yoshino O, Urata Y, et al. A potential role of endoplasmic reticulum stress in development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016 Jun 15;428:161-9.
17. Rodewald M, Herr D, Duncan WC, Fraser HM, Hack G, Konrad R, et al. Molecular mechanisms of ovarian hyperstimulation syndrome: paracrine reduction of endothelial claudin 5 by hCG in vitro is associated with increased endothelial permeability. *Hum Reprod* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 17];24(5):1191-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19168871/>
18. Ando H, Furugori K, Shibata D, Harata T, Murata Y, Mizutani S. Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. *Hum Reprod* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2022 Jan 4];18(6):1219-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773449/>
19. Morris RS, Wong IL, Kirkman E, Gentschein E, Paulson RJ. Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 1995 Jun [cited 2022 Jan 4];10(6):1355-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7593495/>
20. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 9];20(5):688-701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821925/>
21. Wang L, Li H, Ai J, Yue J, Li Z, Zhang H, et al. Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *American Journal of Translational Research* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 9];7(10):1925. Available from: </pmc/articles/PMC4656769/>
22. Expression of CD11c+HLA-DR+dendritic cells and related cytokines in the follicular fluid might be related to pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823856/>

23. Wallach EE, Editor A, Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. MODERN TRENDS Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility and Sterility*. 2010;94:389–400.
24. Ashrafi M, Bahmanabadi A, Akhond MR, Arabipoor A. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Jan 15];292(5):1145–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-015-3723-0>
25. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, et al. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2022 Jan 15];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542709/>
26. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, et al. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2022 Jan 15];11. Available from: </pmc/articles/PMC7851086/>
27. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI †. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Mar 24];2020(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395637/>
28. Griesinger G, Verweij PJM, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, et al. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Jan 18];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950065/>
29. Fatemi H, Bilger W, Denis D, Griesinger G, la Marca A, Longobardi S, et al. Dose adjustment of follicle-stimulating hormone (FSH) during ovarian stimulation as part of medically-assisted reproduction in clinical studies: a systematic review covering 10 years (2007-2017). *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jan 22];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975610/>
30. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jan 22];32(12):2506–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121269/>
31. Fernández-Sánchez M, Visnova H, Yuzpe A, Klein BM, Mannaerts B, Arce JC. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jan 29];38(4):528–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713022/>
32. Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 23];50(3):315–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236310/>

33. Liang Y, Guo Q, Wu XH, Zhang LN, Ge J, Xu ML, et al. Does the additional use of clomiphene citrate or letrozole for in vitro fertilization deserve more attention? *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jan 23];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794797/>
34. Haas J, Casper RF. In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jan 23];108(4):568–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965550/>
35. Figueiredo JBP, Nastri CO, Vieira ADD, 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* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Mar 28];287(4):779–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250342/>
36. Yang X, Lin G, Lu G, Gong F. Letrozole supplementation during controlled ovarian stimulation in expected high responders: A pilot randomized controlled study. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2019 May 10 [cited 2022 Mar 24];17(1):1–8. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0483-x>
37. Zhao J, Xu B, Huang X, Yan Y, Li Y. Whether Letrozole could reduce the incidence of early ovary hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technology? A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 25];17(1):181. Available from: [/pmc/articles/PMC7678310/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/346767310/)
38. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2022 Mar 28];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096046/>
39. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 29];23(5):560–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903472/>
40. Shin JJ, Park KE, Choi YM, Kim HO, Choi DH, Lee WS, et al. Early gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with polycystic ovary syndrome: A preliminary randomized trial. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jan 29];45(3):135–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202744/>
41. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Mar 26];31(6):1253–64. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/31/6/1253/1749630>
42. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Apr 29 [cited 2022 Mar 26];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126581/>

43. Trenkić MS, Popović J, Kopitović V, Bjelica A, Živadinović R, Pop-Trajković S. Flexible GnRH antagonist protocol vs. long GnRH agonist protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: comparison of clinical outcome and embryo quality. *Ginekol Pol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 29];87(4):265–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321097/>
44. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2022 Jan 29];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642641/>
45. Mancini F, Tur R, Martinez F, Coroleu B, Rodríguez I, Barri PN. Gonadotrophin-releasing hormone-antagonists vs long agonist in in-vitro fertilization patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Jan 29];27(3):150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21117862/>
46. Sismanoglu A, Tekin HI, Erden HF, Ciray NH, Ulug U, Bahceci M. Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2009 May [cited 2022 Jan 20];26(5):251–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19629674/>
47. Melo M, Busso CE, Bellver J, Alama P, Garrido N, Meseguer M, et al. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Jan 20];19(4):486–92. Available from: <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648309000108/fulltext>
48. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2022 Jan 20];89(1):84–91. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S001502820700338X/fulltext>
49. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 20];21(5):1260–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16439507/>
50. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Dec [cited 2022 Jan 20];86(6):1682–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074344/>
51. Tannus S, Turki R, Cohen Y, Son WY, Shavit T, Dahan MH. Reproductive outcomes after a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist compared with human chorionic gonadotropin for the induction of final oocyte maturation in hyper-responder women aged 35-40 years. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jan 18];107(6):1323-1328.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501366/>

52. Youssef MAFM, van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 Oct 31 [cited 2022 Jan 18];2014(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008046.pub4/full>
53. He Y, Tang Y, Chen S, Liu J, Liu H. Effect of GnRH agonist alone or combined with different low-dose hCG on cumulative live birth rate for high responders in GnRH antagonist cycles: a retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2022 22:1 [Internet]. 2022 Mar 2 [cited 2022 Mar 26];22(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04499-0>
54. Engmann LL, Maslow BS, Kaye LA, Griffin DW, Diluigi AJ, Schmidt DW, et al. Low dose human chorionic gonadotropin administration at the time of gonadotropin releasing-hormone agonist trigger versus 35 h later in women at high risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome - A prospective randomized double-blind clinical trial. *Journal of Ovarian Research* [Internet]. 2019 Jan 26 [cited 2022 Mar 28];12(1):1–9. Available from: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0483-7>
55. Elgindy EA, Sibai H, Mostafa MI, Gibreel A, Darwish E, Maghraby H. Towards an optimal luteal support modality in agonist triggered cycles: a randomized clinical trial. *Human Reproduction* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jan 29];33(6):1079–86. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/6/1079/4942538>
56. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jul 7;2015(7).
57. Diluigi AJ, Engmann L, Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Gonadotropin-releasing hormone agonist to induce final oocyte maturation prevents the development of ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk patients and leads to improved clinical outcomes compared with coasting. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Jan 22];94(3):1111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20074722/>
58. D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 May 23 [cited 2022 Jan 29];2017(5). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002811.pub4/full>
59. Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, Salaheldin NM, Gouda HM, Hassan AA. Randomized trial of combined cabergoline and coasting in preventing ovarian hyperstimulation syndrome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Mar 28];140(2):217–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055130/>
60. Aflatoonian A, Mansoori-Torshizi M, Mojtahedi MF, Aflatoonian B, Khalili MA, Amir-Arjmand MH, et al. Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: A randomized, multi-center study. *International Journal of Reproductive Biomedicine* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 25];16(1):9. Available from: [/pmc/articles/PMC5899765/](https://pmc/articles/PMC5899765/)

61. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Aug 11 [cited 2022 Jan 25];375(6):523–33. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1513873>
62. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2022 Jan 25];378(2):126–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320646/>
63. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Mar 28 [cited 2022 Jan 25];3(3):CD011184. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349510/>
64. Santos-Ribeiro S, Mackens S, Popovic-Todorovic B, Racca A, Polyzos NP, van Landuyt L, et al. The freeze-all strategy versus agonist triggering with low-dose hCG for luteal phase support in IVF/ICSI for high responders: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 28];35(12):2808–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964939/>
65. Mizrachi Y, Horowitz E, Farhi J, Raziel A, Weissman A. Ovarian stimulation for freeze-all IVF cycles: a systematic review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Mar 28];26(1):119–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867625/>
66. Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Mar 28];34(3):491–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689865/>
67. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Mar 28];25(1):2–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388233/>
68. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 11 [cited 2022 Jan 28];375(6):523–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509101/>
69. Ferrero H, García-Pascual CM, Gómez R, Delgado-Rosas F, Cauli O, Simón C, et al. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in vitro: implications for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with dopamine receptor 2 agonists. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Jan 28];101(5):1411-1418.e2. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S001502821400079X/fulltext>
70. Tang H, Mourad SM, Wang A, Zhai S di, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2022 Jan 28];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851429/>
71. Kılıç N, Özdemir Ö, Başar HC, Demircan F, Ekmez F, Yücel O. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycles: A randomized controlled

- study. *Avicenna Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Oct [cited 2022 Jan 28];5(4):123. Available from: [/pmc/articles/PMC4637949/](#)
72. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai S-D, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2022 Jan 28];(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336848/>
 73. Youssef MAFM, van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2022 Jan 28];16(5):459–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354100/>
 74. Guo JL, Zhang DD, Zhao Y, Zhang D, Zhang XM, Zhou CQ, et al. Pharmacologic Interventions in Preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jan 11 [cited 2022 Mar 28];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752241/>
 75. Seow KM, Lin YH, Bai CH, Chen HJ, Hsieh BC, Huang LW, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 28];26(6):562–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608246/>
 76. Shaltout A, Shohyab A, Youssef MAFM. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 28];165(2):254–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22948132/>
 77. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, Villani MT, Orio F, Russo T, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 29];96(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21982727/>
 78. Palomba S, Falbo A, la Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Jan 29];120(3):267–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23194199/>
 79. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Dec 21 [cited 2022 Jan 29];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33347618/>
 80. Namavar Jahromi B, Zolghadri J, Rahmani E, Alipour S, Anvar Z, Zarei A, et al. Effect of low-dose aspirin on the development of ovarian hyperstimulation syndrome and outcomes of assisted reproductive techniques in the women with PCOS, a randomized double-blinded clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Jan 29];58(2):255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910149/>

81. Várnagy Á, Bódis J, Mánfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2022 Jan 30];93(7):2281–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19261278/>
82. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, Rancan E, Squizzato A, Middeldorp S, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Jan 30];10(10):2075–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900525/>
83. Youssef MA, Mourad S. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2022 Jan 29];2016(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577848/>
84. Intravenous plasma expanders for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) | *Cochrane* [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: https://www.cochrane.org/CD001302/MENSTR_intravenous-plasma-expanders-preventing-ovarian-hyperstimulation-syndrome-ohss
85. El-Khayat W, Elsadek M. Calcium infusion for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Fertil Steril* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 29];103(1):101–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25552412/>
86. Gurgan T, Demiroglu A, Guven S, Benkhalifa M, Girgin B, Li TC. Intravenous calcium infusion as a novel preventive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome for patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2022 Jan 30];96(1):53–7. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028211007643/fulltext>
87. Fouda UM, Elshaer HS, Youssef GG, Hanafy A, Mehrem WM, Youssef MA, et al. Cabergoline versus calcium infusion in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomised controlled study. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 28];42(1):122–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270379/>