

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

GHADIEH OHARA FILGUEIRAS GUIMARÃES

**SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA: RELATO DE
CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

**VITÓRIA, ES
2021**

GHADIEH OHARA FILGUEIRAS GUIMARÃES

**SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA: RELATO DE
CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientadora: Prof. Dra. Layza Merizio Borges

**VITÓRIA, ES
2021**

GHADIEH OHARA FILGUEIRAS GUIMARÃES

SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologista e Obstetra.

ORIENTADORA:

Prof. Doutora Layza Merizio Borges
Ginecologista e Obstetra, especialista
em Reprodução Assistida.
Professora Adjunta da Universidade
Federal do Espírito Santo (UFES) –
Departamento de Ginecologia e
Obstetrícia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Doutora Neide Aparecida Tosato
Boldrini
Ginecologista e Obstetra.
Professora Adjunta da Universidade
Federal do Espírito Santo (UFES) –
Departamento de Ginecologia e
Obstetrícia.

Luiz Alberto Sobral Vieira Junior
Ginecologista e Obstetra, especialista
em Mastologia. Professor Adjunto da
Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES) – Departamento de Ginecologia e
Obstetrícia.

Cleverson do Carmo Junior
Ginecologista e Obstetra, especialista
em Mastologia. Médico Hospital
Cassiano Antônio Moraes –
HUCAM/UFES/EBSERH

Cristina Guio Bragato
Ginecologista e Obstetra. Médica do
Hospital Cassiano Antônio Moraes –
HUCAM/UFES/EBSERH

AGRADECIMENTOS

Pela conclusão deste estudo agradeço:

Ao meu Deus, por sempre me sustentar nos momentos mais difíceis da vida, sem Ele nada disso seria possível.

À Prof. Dra. Layza Merizio Borges, minha orientadora, por sua dedicação constante ao ensino e à pesquisa, compartilhando um pouco de sua vasta experiência e sabedoria e contribuindo imensamente na elaboração deste estudo.

Aos meus pais, pelo exemplo de dedicação e amor e pela luta diária que permitiu que seus filhos tivessem um destino diferente do deles.

Aos meus familiares, pela compreensão e incentivo, mesmo quando não pude compartilhar dos momentos em família devido aos compromissos do trabalho.

Aos mestres do HUCAM, professores queridos, aos médicos residentes e colegas de trabalho, que tornaram os dias mais leves e suaves.

A todos os internos, enfermeiros, técnicos e funcionários do HUCAM, pela convivência diária e contribuição imprescindível na minha formação.

A todas as pacientes que, durante estes anos, tive a honra de assistir e de aprender com cada uma.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) é uma complicação proveniente da resposta ovariana exacerbada que ocorre após realização de tratamento de fertilidade, cursando com extravazamento de plasma para o espaço extravascular, principalmente para a cavidade abdominal. A SHO compreende um amplo espectro de sinais e sintomas, como aumento ovariano importante, distensão abdominal, dor abdominal, ascite entre outros. É uma condição iatrogênica e compreende a complicação mais grave da estimulação ovariana para técnicas de reprodução assistida. Além disso, é extremamente rara, em função da evolução da medicina reprodutiva.

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana em paciente submetida a procedimento de indução de ovulação, reiterando a importância do reconhecimento precoce da síndrome, assim como saber manejá-la, principalmente no caso de médicos plantonistas.

Metodologia: Feita uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PUBMED, Up to Date. Em seguida, realizado um relato de caso coletado na enfermaria de Ginecologia do Vitória Apart Hospital.

Conclusão: A SHO é uma doença com possibilidade de agravamento importante. As medidas de controle são importantes para minimizar complicações. Monitorização contínua deve ser instituída e aplicada nesses casos. Uma equipe multidisciplinar é necessária para seguimento e suporte intensivo pode ser necessário em casos graves e críticos. Evitar que ela aconteça deve ser o principal objetivo em casos de indução da ovulação para coito programado, com monitorização ultrassonográfica do desenvolvimento de folículos e interrupção de processo caso mais de 3 folículos estejam maduros. O objetivo deve ser produzir monovulação. Dessa forma, a chance de hiperestimulação é reduzida.

Palavras-chave: síndrome de hiperestimulação ovariana, indução de ovulação, infertilidade, síndrome de ovários policísticos

ABSTRACT

Introduction: Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHS) is a complication resulting from the exacerbated ovarian response that occurs after undergoing fertility treatment, with plasma leakage into the extravascular space, mainly to the abdominal cavity. OHS comprises a wide spectrum of signs and symptoms, such as significant ovarian enlargement, abdominal distension, abdominal pain, ascites, among others. It is an iatrogenic condition and comprises the most serious complication of ovarian stimulation for assisted reproduction techniques. In addition, it is extremely rare, due to the evolution of reproductive medicine.

Objective: The aim of this study was to report a case of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in a patient undergoing ovulation induction, reiterating the importance of early recognition of the syndrome, as well as knowing how to manage it, especially in the case of on-duty doctors.

Methodology: A search was made for bibliographic review in national and international electronic databases, including SciELO, PUBMED, Up to Date. Then, a case report was collected in the gynecology ward of Vitória Apart Hospital.

Conclusion: OHSS is a disease with the possibility of significant worsening. Control measures are important to minimize complications. Continuous monitoring should be instituted and applied in such cases. A multidisciplinary team is required for follow-up and intensive support may be needed in severe and critical cases. Preventing it from happening should be the main objective in cases of ovulation induction for programmed intercourse, with ultrasound monitoring of the development of follicles and interruption of the process if more than 3 follicles are mature. The goal should be to produce monovulation. Thus, the chance of hyperstimulation is reduced.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, ovulation induction, infertility, polycystic ovary syndrome

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG – Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia

AMF – Amenorreia Hipotalâmica Funcional

AMH – Hormônio antimulleriano

FCEV – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

FIV – Fertilização in vitro
FSH – Hormônio folículo estimulante
hCG – Gonadotrofina coriônica
hMG – Gonadotrofina menopausica humana
IMC – Índice de Massa Corporal
IOP – Insuficiência Ovariana Primária
IV – Intravenoso
LH – Hormônio luteinizante
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR – Protéina C Reativa
PIC – Pressão intrabdominal
rhFSH – FSH recombinante
RNM – Ressonância magnética
SCA – Síndrome Compartimental Abdominal
SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SERMs – Modulador Seletivo de Receptor de Estrogênio
SHO – Síndrome de Hiperestimulação Ovariana
SOP – Síndrome de Ovários Policísticos
TRA – Tecnologia de Reprodução Assistida
uFSH – FSH purificado
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	8
1.1 INTRODUÇÃO	8
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	8
1.3 PATOGÊNESE.....	9
1.4 FATORES DE RISCO PARA SHO.....	13
1.5 VISÃO GERAL DA INDUÇÃO DE OVULAÇÃO	14
1.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	19
1.6.1 SHO leve	20
1.6.2 SHO moderado	20
1.6.3 SHO grave.....	21
1.6.4 SHO crítico.....	21
1.6.5 Complicações específicas.....	22
1.7 DIAGNÓSTICO	22
1.8 TRATAMENTO.....	23
1.8.1 Tratamento SHO leve	23
1.8.2 Tratamento SHO moderado.....	23
1.8.3 Tratamento SHO moderado e crítico	24
1.9 PREVENÇÃO.....	26
2 OBJETIVOS.....	28
3 METODOLOGIA	29
4 RELATO DE CASO	30
5 DISCUSSÃO.....	35
6 CONCLUSÃO	37
ANEXO A – QUADRO EVOLUÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS	38
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) é uma complicação proveniente da resposta ovariana exacerbada que ocorre após realização de tratamento de fertilidade, cursando com extravazamento de plasma para o espaço extravascular, principalmente para a cavidade abdominal. A SHO pode evoluir para uma forma grave cursando com eventos tromboembólicos venosos ou arteriais e até hipoperfusão de extremidades, causando danos com potencial risco de morte (GOLAN, 1989) (WHELAN, 2000).

A SHO compreende um amplo espectro de sinais e sintomas, como aumento ovariano importante, distensão abdominal, dor abdominal, ascite entre outros. É uma condição iatrogênica e compreende a complicação mais grave da estimulação ovariana para técnicas de reprodução assistida (GOLAN, 1989) (WHELAN, 2000).

A fisiopatologia ainda não é bem clara, mas o aumento da permeabilidade vascular é a sua principal característica. Na paciente suscetível, a administração de Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) para maturação folicular final e ovulação é o estímulo essencial para SHO, levando à superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) no ovário, liberação de substâncias vasoativas, com aumento da permeabilidade vascular e perda de líquido para o terceiro espaço (GOLAN, 1989) (WHELAN, 2000).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A SHO é uma complicação iatrogênica que acomete mulheres jovens e saudáveis. A indução da ovulação com citrato de clomifeno ou inibidores da aromatase geralmente está associada a um aumento ovariano consistente com SHO leve, mas raramente cursa com quadros graves. Os quadros de SHO moderada a grave são mais incidentes em pacientes provenientes de Fertilização In Vitro (FIV). Estima-se que a incidência de SHO ocorra em cerca de 2 a 6% dos tratamentos de FIV e que os casos mais graves

possuam incidência de 0,1 a 2% (SCHENKER, 1978) (PAPANIKOLAOU, 2005) (CUNHA, 2003) (BINDER, 2007).

Após lançamento de antagonistas de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e sua utilização em substituição ao hCG para promover a maturação oocitária, houve uma redução de casos de SHO com internação hospitalar entre as usuárias desse método. Há uma tendência de redução dos casos graves e até mesmo de moderados devido ao maior rastreamento de fatores de risco e individualização dos protocolos de estimulação ovariana (MEDICINA REPRODUTIVA, 2019) (TRATADO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA, 2010).

1.3 PATOGÊNESE

Apesar de a SHO poder ocorrer espontaneamente em gestações múltiplas, a maioria dos casos decorre da estimulação suprafisiológica ovariana com gonadotrofinas exógenas empregadas nos tratamentos de reprodução assistida. Para melhor compreensão de sua fisiopatologia, torna-se relevante abordar a fisiologia da ovulação.

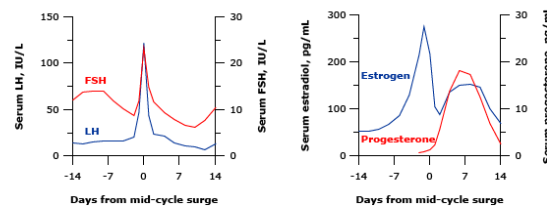
O ciclo menstrual médio dura 28 a 35 dias, com aproximadamente 14 a 21 dias na fase folicular e 14 dias na fase lútea. Por convenção, o primeiro dia do ciclo compreende o primeiro dia da menstruação. O ciclo é coordenado por efeitos estimuladores e inibitórios que resultam na liberação de um único oócito maduro em meio a milhares de oócitos primordiais (SHERMAN, 1975) (GIPSON, 2001) (ADAMS, 1994).

As alterações cíclicas ocorrem em decorrência de um feedback hipotálamo-hipófise-ovários (figura 1 e figura 2). Na fase folicular ocorre aumento importante da concentração de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), com estímulo ovariano, produção de estrogênio e progesterona e consequente recrutamento folicular. As concentrações séricas de estradiol aumentam até atingir um pico aproximadamente um dia antes da ovulação. Então, um fenômeno neuroendócrino único ocorre: o surto no meio do ciclo. O aumento representa uma mudança do controle de feedback negativo da secreção do hormônio luteinizante (LH) pelos hormônios ovarianos para um efeito de feedback positivo repentino, resultando em um aumento de 10 vezes nas concentrações séricas de LH (figura 1) (TAYLOR, 1995) (MARTIN, 1998).

O aumento do LH inicia mudanças substanciais no ovário. O oócito no folículo dominante completa sua primeira divisão meiótica. Além disso, a secreção local de citocinas necessárias para o processo de ovulação é aumentada. O oócito é liberado do folículo na superfície do ovário aproximadamente 36 horas após o aumento do LH. Em seguida, viaja pela trompa de Falópio até a cavidade uterina (TAYLOR, 1995) (MARTIN, 1998).

Mesmo antes da liberação do oócito, as células da granulosa ao seu redor começam a luteinizar e a produzir progesterona. A progesterona age rapidamente para diminuir a velocidade do gerador de pulsos, de modo que a liberação de LH diminui (TAYLOR, 1995) (MARTIN, 1998).

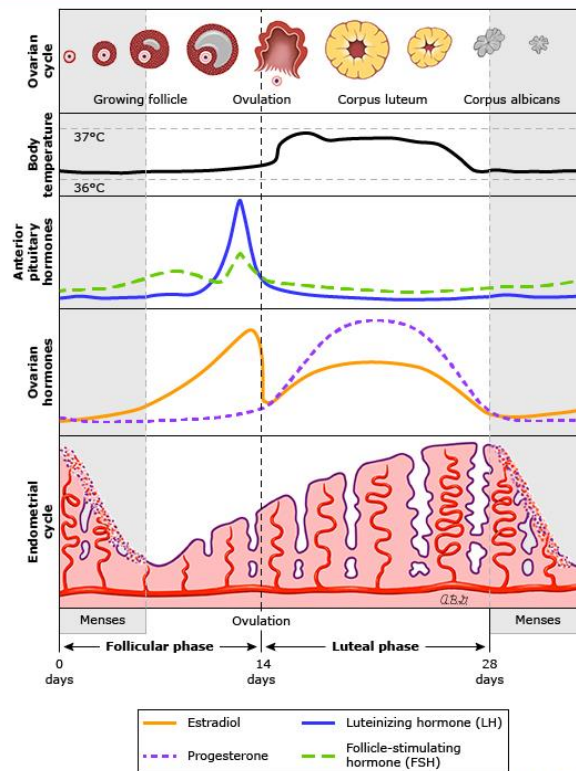
Hormonal changes during normal menstrual cycle



Sequential changes in the serum concentrations of the hormones released from the pituitary (FSH and LH; left panel) and from the ovaries (estrogen and progesterone; right panel) during the normal menstrual cycle. By convention, the first day of menses is day 1 of the cycle (shown here as day -14). The cycle is then divided into two phases: the follicular phase is from the onset of menses until ovulation, and the luteal phase is from ovulation until the next menses. To convert serum estradiol values to pmol/L, multiply by 3.67, and to convert serum progesterone values to nmol/L, multiply by 3.18.

LH: luteinizing hormone; IU: international units; FSH: follicle-stimulating hormone.

Menstrual cycle



UpToDate®

A SHO ocorre quando os mecanismos de feedback observados no ciclo menstrual normal são interrompidos pela administração de gonadotrofinas exógenas seguidas de hCG. SHO é representada por uma exacerbação do processo natural, fisiológico. Veja o quadro que retrata o que acontece.

Quadro 1 – Patogênese da SHO

Recrutamento de grande número de folículos antrais
Desenvolvimento sustentado de numerosos folículos antrais grandes até a ovulação
Administração de Hcg
Produção excessiva de FCEV pelo corpo lúteo em desenvolvimento
Neovascularização perifolicular exagerada
Escape de fluido folicular e sangue perifolicular contendo FCEV para a cavidade peritoneal
Mudança maciça de fluido do intravascular para o terceiro espaço
Hipovolemia intravascular
Edema, ascite, hidrotórax, fluxo sanguíneo renal diminuído, e/ou derrame pericárdico
Falência de múltiplos órgãos

Fonte: Soares, 2008

A fisiopatologia ainda não é totalmente esclarecida. Há uma resposta ovariana exuberante devido estimulação com gonadotrofinas, cujo resultado inclui altas concentrações de estradiol sérico e aumento ovariano. O aumento da permeabilidade vascular, provocado pela liberação de substâncias vasoativas é o principal fator de sustentação para a síndrome. E o desenvolvimento de gestação, com elevação de hCG placentário mantém os níveis de FCEV ainda mais elevados, contribuindo para piora da SHO (SOARES, 2008).

A administração de hCG desempenha um papel fundamental na patogênese da SHO. Independentemente do grau de resposta, a SHO não ocorre sem administração de dose ovulatória de hCG. O hCG exógeno induz a luteinização maciça das células da granulosa, o que leva à produção de substâncias vasoativas, como o FCEV e aumento da permeabilidade vascular. O efeito do hCG está relacionado à sua alta atividade biológica, que é de seis a sete vezes a do LH endógeno (por causa da meia-vida mais longa do hCG) (SOARES, 2008) (ABOULGHAR, 2003).

O FCEV é um membro da família das proteínas de ligação à heparina que atuam diretamente nas células endoteliais para induzir a proliferação e a angiogênese. O RNA e a proteína do FCEV são expressos pelas células da granulosa e da teca no final do desenvolvimento folicular e após a ovulação (SOARES, 2008) (ABOULGHAR, 2003). As concentrações séricas de FCEV estão positivamente correlacionadas com o risco de desenvolver SHO e com a gravidade de sua forma. O aumento da permeabilidade capilar e o deslocamento do fluido para o terceiro espaço geralmente estão confinados aos ovários e abdômen (MCCLURE, 1994) (ALVARES, 2007).

O acúmulo na cavidade abdominal pode chegar a 1,5 a 1,7 litros e aumentar a pressão intrabdominal, ocasionando diferentes disfunções orgânicas. Há compressão de grandes veias com redução do retorno venoso e piora da hipotensão. Há redução do fluxo sanguíneo renal, gerando oligúria. Além disso, há desconforto respiratório e derrame pleural. Simultaneamente, há queda da pressão coloidosmótica, hemoconcentração e hipercoagulabilidade. Ocorre redução da perfusão hepática o que reduz a síntese proteica, reduzindo produção de fatores anticoagulantes, aumentando ainda mais o risco para eventos trombóticos (MEDICINA REPRODUTIVA, 2019).

1.4 FATORES DE RISCO PARA SHO

- Pacientes jovens;
- Baixo índice de massa corpórea;
- Episódio anterior de SHO;
- Síndrome do ovário policístico (SOP);
- Potenciais biomarcadores de risco - concentração sérica basal de AMH > 3,3 ng / mL e contagem de folículos antrais > 8;
- Número de folículos (o risco aumenta com o aumento do número de folículos);
- Concentração sérica de estradiol alta (ou de aumento rápido);
- Número de oócitos recuperados no ciclo de FIV (o risco aumenta com o aumento do número de oócitos);
- Administração de hCG em vez de progesterona para suporte da fase lútea;
- Gravidez, que aumenta não apenas o risco de SHO tardio, mas também a duração e a gravidade da SHO (devido à estimulação persistente por hCG endógeno); (SOAVE, 2014) (TUMMON, 2005) (OCAL, 2011);

Síndrome dos ovários policísticos

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum em mulheres. Suas manifestações clínicas incluem: irregularidade menstrual (oligoamenorreia ou amenorreia) e hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, perda de cabelo com padrão masculino) (LAVEN, 2002).

De acordo com os critérios de Roterdã, a presença de dois dos três dos seguintes critérios sugerem o diagnóstico: oligo e/ou anovulação; sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo (concentração sérica aumentada de androgênio – geralmente testosterona total); ovários policísticos (por ultrassonografia) (LAVEN, 2002) (BALEN, 2016).

O tratamento é individualizado e depende do desejo de a paciente gestar. O controle do hirsutismo é realizado através do uso de anticoncepcionais orais, com uso preferencial de progesterona antiandrogênica. Em mulheres com sobrepeso ou obesidade deve ser estimulada a perda de peso e realização de atividades físicas. E

por fim, naquelas com desejo por gestar, indução de ovulação é o tratamento de primeira escolha (NORMAN, 2002).

1.5 VISÃO GERAL DA INDUÇÃO DE OVULAÇÃO

Os objetivos gerais da indução da ovulação em mulheres com infertilidade anovulatória são: induzir o desenvolvimento monofolicular em vez de multifolicular e subsequente monoovulação e, gerar uma gravidez única e nascimento de um recém-nascido saudável; iniciar com a opção de tratamento menos invasiva, mais simples e mais barata; minimizar o risco de SHO em mulheres submetidas a terapia com gonadotrofinas. Isso pode significar o cancelamento do ciclo em caso de desenvolvimento de múltiplos folículos (ZEGERS-HOCHSCHILD, 2017) (VELTMAN-VERHULST, 2012).

O método de indução da ovulação selecionado deve ser baseado na causa da anovulação e na eficácia, custos, riscos, carga do paciente e complicações potenciais associadas a cada método conforme se aplicam à mulher individualmente (EIJKEMANS, 2003).

Os casais que consideram a indução da ovulação devem passar por aconselhamento pré-concepção. Cuidado pré-concepção é um termo amplo que se refere ao processo de identificar riscos sociais, comportamentais, ambientais e biomédicos para a fertilidade da mulher e o resultado da gravidez e, em seguida, reduzir esses riscos por meio de educação, aconselhamento e intervenção apropriada (ZEGERS-HOCHSCHILD, 2017).

Além de um histórico médico e exame físico, avaliação pré-concepção inclui uma avaliação da imunidade à rubéola e uma avaliação laboratorial adicional com base em fatores de risco individuais e diretrizes locais. Além disso, o teste genético é realizado com base na história médica da mulher ou do parceiro ou na história familiar de doença hereditária (ZEGERS-HOCHSCHILD, 2017).

As concentrações séricas do hormônio antimülleriano (AMH) parecem ser um indicador precoce e confiável do declínio da função ovariana. O AMH é expresso pelos folículos

pré-antrais e antrais pequenos (<8 mm), e as concentrações séricas refletem o tamanho do pool de folículos primordiais. O AMH tem sido usado como um preditor da resposta ovariana à estimulação para o sucesso da FIV; níveis baixos se correlacionam com a reserva ovariana reduzida, enquanto níveis altos se correlacionam com uma resposta vigorosa à estimulação ovariana e um maior risco de SHO (ZEGERS-HOCHSCHILD, 2017).

Mulheres com distúrbios ovulatórios devem se submeter a estratégias convencionais de indução de ovulação antes de considerar Tecnologias de Reprodução Assistida (TRA) porque as taxas de sucesso são boas e, se monitoradas por um clínico experiente, as taxas de complicações são baixas (EIJKEMANS, 2003).

1.3.3.1 Letrozol

O letrozol é um inibidor da aromatase. Sua ação envolve o bloqueio da conversão de testosterona e androstenediona em estradiol e estrona, respectivamente, reduzindo assim o feedback estrogênio negativo na hipófise e, assim, aumentando a produção do FSH. Em contraste com o citrato de clomifeno, o letrozol parece estar livre dos efeitos adversos no muco endometrial e cervical (COMITE ACOG).

Para mulheres oligoovulatórias com SOP em indução da ovulação, consideramos o letrozol como terapia de primeira linha, independentemente do Índice de Massa Corporal (IMC) da paciente. Essa recomendação é consistente com as diretrizes atuais do ACOG para escolha de agentes de indução da ovulação em mulheres com SOP (LEGRO, 2014).

1.3.3.2 Citrato de clomifeno

Em 1958, descobriu-se que o antiestrogênio não esteróide MER-25 induzia a menstruação em uma mulher amenorréica que recebia a droga como um tratamento experimental para câncer de endométrio (KISTNER, 1960). No ano seguinte, 43 mulheres anovulatórias que receberam outro antiestrogênio, citrato de clomifeno, também ovularam.

O clomifeno, assim como o tamoxifeno e raloxifeno, pertence à categoria de compostos conhecidos como Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (SERMs). Esses fármacos são inibidores competitivos da ligação do estrogênio aos receptores de estrogênio e apresentam atividade agonista e antagonista, dependendo do tecido-alvo. Embora possam ser usados para indução da ovulação, o tamoxifeno e o raloxifeno são menos eficazes do que o clomifeno, portanto, não são normalmente usados para esse fim (LEGRO, 2014) (FAUSER, 2014).

O citrato de clomifeno tem sido o agente mais amplamente usado para indução da ovulação por mais de 50 anos. A maioria, mas não todas, as mulheres com SOP ovulam em resposta ao citrato de clomifeno. No entanto, o clomifeno não é mais considerado terapia de primeira linha para mulheres com SOP, em razão de sua ação antiestrogênica no endométrio, podendo torna-lo fino e, portanto, pouco receptivo ao embrião.

Cerca de 60 a 85% das mulheres anovulatórias, geralmente com SOP, ovulam em resposta ao citrato de clomifeno. Das que ovulam, aproximadamente 50% o fazem com uma dose de 50 mg por dia durante cinco dias, geralmente nos dias 3 a 7 do ciclo. Gestações gemelares e trigêmeos ocorrem em aproximadamente 7 a 9 e 0,3%, respectivamente. A incidência de aborto espontâneo e defeitos congênitos parece ser semelhante à de gravidezes espontâneas. O risco de SHO é inferior a 1%.

1.3.3.3 Metformina

A correção da hiperinsulinemia com metformina demonstrou ter um efeito benéfico em mulheres anovulatórias com SOP, aumentando a ciclicidade menstrual e melhorando a ovulação espontânea. No entanto, não parece melhorar as taxas de nascidos vivos quando administrada sozinho ou em combinação com citrato de clomifeno.

1.3.3.4 Agonistas da dopamina

Os agonistas da dopamina são tratamento de escolha para mulheres com anovulação hiperprolactinêmica que desejam engravidar. Em mulheres com adenoma lactotrófico,

por exemplo, uma redução acentuada na concentração de prolactina sérica ocorre dentro de duas a três semanas.

A bromocriptina ainda é frequentemente usada para restaurar ovulação em mulheres com hiperprolactinemia. No entanto, drogas que se ligam mais especificamente aos receptores D2 de dopamina nas células lactotróficas, como a cabergolina, estão associadas a menos efeitos colaterais. A segurança fetal da bromocriptina está mais bem estabelecida do que a cabergolina, mas a cabergolina também parece ser segura.

O tratamento deve ser interrompido assim que a gravidez for diagnosticada porque a segurança do uso contínuo não foi bem estabelecida (WEIL, 1986).

1.3.3.6 Gonadotrofinas

Existem várias indicações para terapia com gonadotrofinas em mulheres anovulatórias: mulheres com SOP que não ovularam com terapia para perda de peso, clomifeno ou letrozol; e mulheres anovulatórias hipogonadotrópicas com hipopituitarismo ou mulheres com AHF que não têm acesso à terapia com GnRH (WEISS, 2015).

Desde a sua introdução na prática clínica em 1961, as gonadotrofinas extraídas da urina de mulheres na pós-menopausa (gonadotrofinas menopáusicas humanas [hMG]), assumiram um papel central na indução da ovulação (LUNENFELD, 2004). O refinamento da preparação inicialmente bruta resultou na disponibilidade de FSH urinário purificado (uFSH). Desde 1996, FSH humano recombinante (rhFSH, pureza > 99%) está disponível. As preparações recombinantes são atraentes devido à sua facilidade de administração (subcutânea em vez de intramuscular), pureza e consistência.

O uFSH tem alguma atividade LH, mas o rhFSH não. A experiência com rhFSH em mulheres hipogonadais hipogonadotrópicas indica que aquelas mulheres que têm concentrações séricas de LH muito baixas (<0,5 unidades internacionais/L) precisam de hCG (ou 75 unidades internacionais/dia LH recombinante subcutâneo) para manter

o estradiol adequado para biossíntese e desenvolvimento do folículo (WEISS, 2015) (GRUPO DE ESTUDO 2001).

O hCG é usado para desencadear a ovulação quando os folículos ovarianos estão maduros. Estão disponíveis preparações de hCG urinária e recombinante. Uma dose de 250 mcg de hCG recombinante parece ser equivalente às doses padrão de hCG urinário (5.000 a 10.000 unidades) (LUDWIG, 2003) (FAUSER, 1997).

O objetivo da indução da ovulação com gonadotrofinas, assim como com o clomifeno, é a formação de um único folículo dominante. Em ciclos espontâneos, isso é alcançado no início do ciclo por um aumento transitório nas concentrações de FSH sérico acima do valor limite. As concentrações então diminuem devido ao feedback negativo, impedindo que mais de um folículo sofra desenvolvimento pré-ovulatório. Como a sensibilidade ovariana à estimulação do FSH varia entre as mulheres, protocolos de tratamento e monitoramento específicos são necessários para atingir o desenvolvimento de um único folículo quando a gonadotrofina exógena é administrada (LUDWIG, 2003) (FAUSER, 1997).

No protocolo convencional de gonadotrofinas, a dose inicial de FSH é de 150UI/dia. No entanto, este regime está associado a uma taxa de gravidez múltipla de até 36% e a hiperestimulação ovariana ocorre em até 14% dos ciclos de tratamento (LUDWIG, 2003).

Em pacientes com SOP, que apresentam risco particular de complicações, essa abordagem foi amplamente abandonada em favor de um protocolo de dose baixa para permitir que o limiar de FSH seja alcançado gradualmente, minimizando estimulação excessiva e, portanto, o risco de desenvolvimento de múltiplos folículos. Nesse protocolo, a dose inicial subcutânea ou intramuscular de FSH é de 37,5 a 75 UI/dia.

Recomenda-se que a dose seja aumentada somente se, após 14 dias, nenhuma resposta for documentada na ultrassonografia e na monitoração do estradiol sérico. Incrementos de 37,5 UI são dados em intervalos semanais até um máximo de 225 UI/dia. O intervalo ideal para aumentar a dose não foi bem estudado em pacientes com SOP (WHITE, 1996) (HOMBURG, 1995) (BALEN, 1994). A detecção de uma

resposta ovariana é uma indicação para continuar a dose atual até que o hCG possa ser dado para desencadear a ovulação, conforme descrito abaixo.

O protocolo de baixa dose e redução da indução da ovulação imita mais de perto a fisiologia dos ciclos normais. A terapia com FSH 150 UI/dia é iniciada logo após o sangramento espontâneo ou induzido por progesterona e continua até que um folículo dominante (> 10 mm) seja visto na ultrassonografia transvaginal. A dose é então diminuída para 112,5 UI/dia, seguida por uma redução adicional para 75 UI/dia três dias depois, que é continuada até que o hCG seja administrado para induzir a ovulação. A dose inicial apropriada pode ser determinada usando o regime de aumento de dose baixa para o primeiro ciclo de tratamento. A robustez do regime de redução na prática diária ainda precisa ser avaliada e, portanto, o regime de redução de dose deve ser considerado o tratamento de primeira escolha (VAN SANTBRINK, 1995) (IMANI, 2002).

A resposta ovariana à terapia com gonadotrofinas é monitorada por ultrassonografia para medir o diâmetro folicular. Os exames são geralmente realizados a cada dois ou três dias, e tem como foco identificação de folículos de tamanho intermediário. O hCG é administrado como um gatilho ovulatório no dia em que pelo menos um folículo parece estar maduro. Os critérios para a maturidade do folículo são um diâmetro do folículo de 18 mm e/ou uma concentração de estradiol sérico de 200 pg / mL por folículo dominante (VAN SANTBRINK, 1995) (IMANI, 2002).

Se três ou mais folículos maiores que 15 mm estiverem presentes, a estimulação deve ser interrompida, o hCG suspenso e o uso de um anticoncepcional de barreira recomendado para prevenir gravidez múltipla e hiperestimulação ovariana. As medições do estradiol sérico são úteis; concentrações pré-ovulatórias acima da faixa normal podem prever hiperestimulação ovariana (VAN SANTBRINK, 1995) (IMANI, 2002).

1.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações clínicas da SHO são consequência dos processos que definem a síndrome: ovários aumentados (que podem causar desconforto abdominal) e aumento

da permeabilidade vascular, resultando em acúmulo de líquido intrabdominal (DELVIGNE, 2003) (COMITE DE PRATICA 2003).

SHO "precoce" é geralmente leve a moderada e começa quatro a sete dias após a dose ovulatória de hCG. O SHO "tardio" normalmente começa pelo menos nove dias após a dose ovulatória de hCG no contexto de um ciclo de concepção. Os primeiros sintomas incluem distensão abdominal e possivelmente dor devido ao aumento dos ovários e acúmulo de fluido abdominal (HUMAIDAN, 2016).

A SHO pode ser classificada em quatro estágios com base na gravidade dos sintomas, sinais e achados laboratoriais. Veja a tabela 1.

Tabela 1 – Classificação SHO

SHO	Distensão abdominal	Ascite	Hipovolemia	Falência de órgãos
Leve	+	-	-	-
Moderado	++	+	-	-
Grave	+++	++	+	-
Crítico	+++	+++	++	+

Fonte: HUMAIDAN, 2016

1.6.1 SHO leve

A SHO leve é caracterizada por aumento ovariano bilateral com múltiplos cistos foliculares e de corpo lúteo, distensão e desconforto abdominal, náuseas leves e, menos frequentemente, vômitos e diarreia. Não há anormalidades bioquímicas. É freqüentemente observado após a estimulação ovariana com gonadotrofinas para FIV em mulheres com forte resposta ovariana. Normalmente, nenhum cuidado especial é necessário, mas a vigilância do paciente é indicada (HUMAIDAN, 2016).

1.6.2 SHO moderado

As características clínicas de SHO moderada incluem aqueles de SHO leve mais evidência ultrassonográfica de ascite. Os ovários são frequentemente aumentados até

12cm em sua dimensão mais longa. Desconforto abdominal e sintomas gastrointestinais (por exemplo, náusea, vômito e diarreia) são mais frequentes e intensos. Um aumento repentino no peso de mais de 3 kg pode ser um sinal precoce de SHO moderado. As características laboratoriais incluem hematócrito acima de 41% e concentração de leucócitos (leucócitos) acima de 15.000/microL, com hipoproteinemia (HUMAIDAN, 2016).

1.6.3 SHO grave

Além dos achados de SHO moderado, a SHO grave é definida pela presença de evidências clínicas de ascite com dor abdominal intensa e, em alguns pacientes, derrame pleural. Essas mulheres podem ganhar até 15 a 20 kg em 5 a 10 dias e apresentam leucocitose progressiva. Ascite e derrame pleural podem comprometer a função pulmonar, resultando em hipóxia (HUMAIDAN, 2016).

Hipovolemia, oligúria ou anúria e náuseas e/ou vômitos intratáveis estão freqüentemente presentes. Os níveis de creatinina estão acima de 1,6 mg/dL. A redução da perfusão hepática afeta sua função; os fatores anti-coagulação estão entre os primeiros a serem exauridos e as transaminases estão aumentadas. Outros achados laboratoriais incluem hematócrito > 55%, leucócitos > 25.000/microL e desequilíbrio eletrolítico (hiponatremia, hipercalemia). A hemoconcentração aumenta o risco de tromboembolismo (HUMAIDAN, 2016).

A pressão intrabdominal (PIA) aumenta, o que sugere que a SHO deve ser tratada como uma síndrome compartimental abdominal secundária (SCA). A SCA é definida como uma hipertensão intrabdominal persistentemente elevada que leva ao comprometimento da função do órgão-alvo (HUMAIDAN, 2016).

1.6.4 SHO crítico

Em SHO crítico, a função de órgãos e sistemas vitais está seriamente comprometida. Anúria com insuficiência renal aguda, arritmia cardíaca, insuficiência respiratória e coagulação intravascular disseminada (trombose venosa e arterial) pode

resultar em morte. O derrame pleural torna-se um hidrotórax maciço, acompanhado de derrame pericárdico. Seps e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) podem complicar ainda mais o quadro clínico (HUMAIDAN, 2016) (GROSSMAN, 2010).

1.6.5 Complicações específicas

- **Torção ovariana** - Esta complicação é caracterizada por aumento do ovário, dor abdominal, náuseas, vômitos, hipotensão, leucocitose progressiva e anemia. A torção ovariana pode exigir correção cirúrgica (HUMAIDAN, 2016).
- **Tromboembolismo** - Os eventos tromboembólicos são infrequentes, mas estão entre as complicações mais sérias. As trombozes podem ser arteriais (25%) ou venosas (75%) e podem causar lesão neurológica permanente ou morte. A ocorrência desses eventos provavelmente está relacionada não apenas à hemoconcentração, mas também à hipercoagulação associada a elevadas concentrações séricas de estrogênio (HUMAIDAN, 2016).

1.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pela história clínica e ultrassonografia transvaginal. Deve haver uma história de estimulação ovariana seguida pela administração de hCG. O número de oócitos coletados, pico de estradiol sérico e número de embriões transferidos são preditores da presença de SHO.

O diagnóstico geralmente é direto, pois a síndrome ocorre em um ambiente específico: estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas seguida de injeção de hCG. No entanto, outros distúrbios que resultam em dor pélvica e possivelmente fluido livre incluem gravidez ectópica, cisto hemorrágico, cisto ovariano rompido e torção ovariana. Esses distúrbios podem ser semelhantes à SHO (ovários aumentados, líquido livre [sangue], distensão abdominal e dor). No entanto, não há hemoconcentração (há queda na hemoglobina e no hematócrito).

1.8 TRATAMENTO

O manejo do SHO estabelecido deve ser conservador e direcionado aos sintomas e / ou sinais de piora; muitas mulheres podem ser tratadas como pacientes ambulatoriais. No entanto, as mulheres com SHO grave ou crítico requerem hospitalização. SHO é uma doença autolimitada, embora os sintomas possam ser prolongados se houver gravidez.

Nossa abordagem é semelhante à da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, do Royal College of Physicians of Ireland e da Joint Society of Obstetricians e Gynecologists da Canada-Canadian Fertility and Andrology Society, todos os quais publicaram diretrizes de prática clínica para SHO.

1.8.1 Tratamento SHO leve

A maioria dos casos são leves ou moderados e podem ser tratados em ambulatório. Normalmente, esses casos são autolimitados e podem ser conduzidos de forma conservadora, com o objetivo de aliviar os sintomas.

SHO leve é visto em muitas mulheres submetidas a estimulação ovariana para reprodução assistida. O uso de analgésicos (paracetamol em vez de antiinflamatórios não esteroidais) e repouso relativo (evitar atividades físicas pesadas) geralmente são suficientes. Os pacientes devem ser instruídos sobre sinais ou sintomas de piora (oligúria, distensão abdominal, falta de ar ou ganho de peso).

O SHO leve pode progredir para moderado ou grave, principalmente se houver gravidez. Portanto, essas mulheres devem ser observadas quanto ao agravamento da dor abdominal, ganho de peso (> 1 kg/dia) e aumento da circunferência abdominal por pelo menos duas semanas ou até ocorrer sangramento menstrual.

1.8.2 Tratamento SHO moderado

Para mulheres com SHO moderado, as recomendações incluem:

- Ingestão de fluidos orais de 1 a 2 litros por dia. Os diuréticos são contra-indicados porque podem piorar a redução do volume intravascular.
- Deambular, mas evitar outras atividades físicas.
- Evitar relações sexuais.
- Pesagem diária, medidas de circunferência abdominal e registros de débito urinário.
- Comunicação diária com a equipe.
- As pacientes grávidas devem ser acompanhadas de perto, pois podem piorar (ou apresentar sintomas mais graves) por causa dos níveis crescentes de hCG.

A paracentese transabdominal ou a culdocentese guiada por ultrassom podem ser realizadas (mesmo em regime ambulatorial) em mulheres com ascite tensa, ortopneia, aumento rápido do fluido abdominal ou qualquer outro sinal que possa indicar progressão da doença. A remoção do líquido ascítico proporciona alívio sintomático; as mulheres sem outras complicações podem então continuar a ser monitoradas em ambulatório (LEVIN, 2002).

O volume de líquido a ser removido não está bem estabelecido, mas após aspiração de 500 mL de líquido ascítico, as pacientes geralmente relatam a resolução do desconforto abdominal. A remoção de mais de 4 litros de fluido não é recomendada. A paracentese às cegas não deve ser realizada, devido ao risco potencial de punção do intestino ou de vasos (MASLOVITZ, 2004).

1.8.3 Tratamento SHO moderado e crítico

A hospitalização é obrigatória em mulheres com SHO e qualquer um dos seguintes critérios: hematócrito > 55%, leucócitos > 25.000/L e creatinina > 1,6 mg/dL. Mulheres com dor abdominal intensa, vômito intratável, oligúria / anúria intensa, ascite tensa, dispnéia ou taquipnéia, hipotensão, tontura ou síncope, desequilíbrio eletrolítico grave ou testes de função hepática anormais também devem ser hospitalizadas.

A assistência hospitalar consiste em cuidados de suporte, monitoramento, prevenção e tratamento de complicações. O tratamento é direcionado à manutenção do volume de sangue intravascular. Embora as soluções isotônicas de cristalóides (por

exemplo, solução salina normal, ringer lactato) sejam normalmente usadas para hidratação intravenosa, albumina intravenosa é uma opção em pacientes criticamente enfermos com depleção de volume. No entanto, as evidências disponíveis sugerem que a albumina intravenosa não oferece nenhum benefício adicional quando comparada às soluções cristalóides.

Os objetivos simultâneos são corrigir o equilíbrio hídrico e eletrolítico perturbado, aliviar complicações secundárias de ascite e hidrotórax e prevenir fenômenos tromboembólicos. Sugerimos trombopprofilaxia em todos os pacientes hospitalizados (BUSSO, 2008). Para aqueles nos quais o repouso no leito é necessário, um dispositivo de compressão pneumática intermitente é normalmente recomendado. Usamos heparina de baixo peso molecular, 20 mg por via subcutânea a cada 12 horas, ou heparina 5.000 unidades por via subcutânea a cada 12 horas.

Os casos críticos de SHO devem ser tratados em UTI. O monitoramento diário que são particularmente importantes incluem:

- Avaliação do equilíbrio de fluidos (diariamente ou mais frequentemente)
- Pesos e medição da circunferência abdominal
- Eletrólitos, nitrogênio ureico no sangue, creatinina
- Medições de hCG sérico (para determinar se o paciente concebeu)
- Monitoramento invasivo da pressão venosa central
- Ultrassom pélvico conforme necessário para avaliar o tamanho do ovário e ascite
- Radiografia de tórax e ecocardiograma quando houver suspeita de derrame pleural ou pericárdico (sempre que necessário)

O processo fisiopatológico da SHO é autolimitado e o aumento da permeabilidade vascular regride espontaneamente. Mulheres não grávidas geralmente se recuperam em 10 a 14 dias a partir do início dos sintomas iniciais. A evidência clínica de resolução inclui: normalização do hematócrito, redução progressiva da ascite na ultrassonografia, alívio dos sintomas clínicos (NOURI, 2014).

Em caso de gravidez, o quadro tende a ser mais arrastado. Principalmente, devido a níveis crescentes de hCG. Por outro lado, não há evidências de que haja aumento da morbidade fetal ou materna após resolução do quadro de SHO, no desfecho da

gestação entre mulheres que desenvolveram SHO, em comparação com pacientes controle de FIV que não desenvolveram a síndrome (WISER, 2005) (MATHUR, 2000).

1.9 PREVENÇÃO

As chaves para prevenir SHO incluem identificação de riscos individuais e planejamento estratégico. Além disso, experiência clínica com uso das drogas utilizadas nos tratamentos de reprodução assistida é primordial. Sempre considerar tratamentos individualizados e com dose mínima de gonadotrofinas no menor tempo possível de tratamento (DIRETRIZ ESHRE, 2020).

Em pacientes com SOP, consideradas de alto risco para SHO, outras estratégias podem ser utilizadas na prevenção, como pré-tratamento com metformina e adição de um antagonista do GnRH em vez do uso dos agonistas. Isso ocorre, porque o uso de agonistas de GnRH está associado a uma maior incidência de SHO, provavelmente devido ao recrutamento folicular aumentado (DIRETRIZ ESHRE, 2020).

As doses de gonadotrofina se correlacionam com a gravidade da SHO, portanto, em pacientes de risco, a dose inicial de gonadotrofinas deve ser reduzida. A dosagem deve ser avaliada com base nas variáveis do paciente, como idade, IMC, concentrações basais de hormônio antimülleriano sérico, contagem de folículos antrais e resposta ovariana anterior (DIRETRIZ ESHRE, 2020) (KWAN, 2014).

Deve-se monitorizar as pacientes com ultrassonografia transvaginal (para número e tamanho folicular) e com dosagem das concentrações séricas de estradiol, a fim de modificar ou interromper o tratamento em caso de desenvolvimento de muitos folículos de tamanho intermediário (mais de 20 folículos > 10 mm) e/ou níveis elevados de estradiol (KWAN, 2014).

Inicia-se a desaceleração quando os folículos dominantes são ≥ 16 mm e os níveis séricos de estradiol são > 3.500 pg/mL. Uma vez iniciada, as medições diárias de ultrassonografia e estradiol sérica devem ser realizadas; a administração de hCG deve ser suspensa até que o estradiol sérico caia abaixo de 3.500 pg/mL. Considera-se o

cancelamento do ciclo se os níveis de estradiol não tiverem caído até o quarto dia de desaceleração (KWAN, 2014).

Sugere-se regimes de progesterona para suporte da fase lútea porque estão associados a um menor risco de SHO. A suplementação de progesterona geralmente é iniciada no dia da retirada do oócito ou no momento da transferência do embrião (MANSOUR, 2005).

Em pacientes em risco, presumiu-se que doses mais baixas de hCG estariam associadas a menores riscos de SHO ao diminuir a secreção do FCEV pelas células da granulosa. As doses de hCG de 2.500 a 3.300 unidades internacionais resulta em maturação de oócitos bem-sucedida com similar fertilização e taxas de gravidez quando comparadas a doses de 5.000 ou 10.000 unidades internacionais (MANSOUR, 2005).

Visando reduzir ainda mais a incidência de SHO, uma alternativa considerada é uso de agonista de GnRh para finalização da maturação oocitária, evitando a exposição endógena ao efeito vasodilatador do hCG. Essa alternativa se mostrou eficaz em reduzir o risco de SHO na quase totalidade dos casos. Entretanto, essa alternativa se acompanha de baixos índices de gravidez quando a transferência embrionária é realizada a fresco. Isso ocorre devido a curta ação do LH proporcionado pelo estímulo do agonista de GnRH, diferente da longa ação com hCG. Em face disso, é necessário a segmentação do ciclo com criopreservação embrionária para transferência futura nesses casos (MEDICINA REPRODUTIVA, 2019).

Sugere-se a administração de agonistas da dopamina (cabergolina 0,5mg por dia) em mulheres com alto risco de SHO que receberam hCG. Os agonistas da dopamina inibem a fosforilação do receptor de FCEV e, portanto, diminuem a permeabilidade vascular (TANG, 2012).

2 OBJETIVOS

Alertar e conscientizar os médicos, principalmente os que atuam em pronto atendimentos, sobre a importância da propedêutica adequada na SHO, entidade clínica que pode se manifestar com potenciais repercussões hemodinâmicas, devendo ser adequadamente investigada e conduzida, com suporte clínico precoce, evitando-se piores complicações.

Para ilustrar tamanha importância, será apresentado o relato de caso de uma paciente submetida a tratamento de indução de ovulação, assistida no Hospital Vitória Apart, em Vitória-ES, com Síndrome de Hiperestimulação Ovariana.

Conscientizar o médico da importância de reconhecer a doença, fatores de risco, diagnósticos diferenciais e alternativas de tratamentos disponíveis, permitindo assim um diagnóstico e tratamentos precoces, aumentando as taxas de sobrevivência, evitando iatrogenias.

3 METODOLOGIA

Foi feita uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PUBMED, Up to Date, a partir da seguinte combinação de descritores: *síndrome de hiperestimulação ovariana, indução de ovulação, infertilidade, síndrome de ovários policísticos*. Em seguida, foi realizado um relato de caso coletado na enfermaria de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Vitória Apart Hospital - Vitória - ES, após autorização expressa da paciente, mediante assinatura de termo de consentimento (ANEXO B). Na medida em que a pesquisa prosseguia, referências bibliográficas importantes, citadas nos documentos já pesquisados, também foram consultadas. Foram selecionados estudos publicados desde os primeiros relatos até os dias atuais, sendo incluídos aqueles que contivessem maior valor informativo, contribuindo para os objetivos deste trabalho.

4 RELATO DE CASO

SMM, 34 anos, nuligesta, procurou atendimento médico em unidade de pronto atendimento devido a dor de forte intensidade (nota 7/10) em andar superior de abdome de início progressivo, com piora gradativa nos últimos 2 dias, evoluindo com distensão abdominal difusa, sem fatores de melhora, associada a náuseas e vômitos. Foi realizada consulta com obstetra de plantão e solicitada ultrassonografia de abdome e exames laboratoriais para elucidação diagnóstica.

Paciente com histórico de SOP, realizava o primeiro tratamento de indução de ovulação para Coito Programado. Fez acompanhamento com ultrassonografia seriada (figura 1) e uso de gonadotrofina 75 UI/dia durante nove dias. Além disso, também foi utilizado hCG (250mcg/0,5ml) durante 03 dias e Progesterona vaginal 200mg diariamente iniciado após término de hCG.

Figura 1 – Ultrassonografia Endovaginal para Controle de Ovulação

Ultrassonografia Endovaginal para Controle da Ovulação									
DUM: 29/10/2019			Ciclo Induzido com Gona-f 75 UI/dia						
Endométrio:									
Dia	9º	11º	17º						
Endom.	9,0mmA	9,0mmA	9,6mmC						
Ovário Direito:									
Dia Mês	Dia ciclo	Folic. 1	Folic. 2	Folic. 3	Folic. 4	Folic. 5	Folic. 6	Folic. 7	Folic. 8
06/11	9º	12,0mm	10,5mm	10,0mm	10,0mm	<10mm	<10mm	<10mm	<10mm
08/11	11º	16,0mm	14,0mm	13,5mm	12,0mm	12,0mm	12,0mm	11,0mm	10,0mm
14/11	17º	C. Lúteo	C. Lúteo	C. Lúteo	26,0mm	23,0mm	23,0mm	22,0mm	19,0mm
Ovário Esquerdo:									
Dia Mês	Dia ciclo	Folic. 1	Folic. 2	Folic. 3	Folic. 4	Folic. 5	Folic. 6	Folic. 7	Folic. 8
06/11	9º	10,0mm	10,0mm	<10mm	<10mm	<10mm	<10mm	<10mm	<10mm
08/11	11º	13,5mm	12,0mm	11,5mm	11,0mm	11,0mm	10,5mm		
14/11	17º	C. Lúteo	20,0mm	20,0mm	18,0mm	16,0mm			
Fundo de saco: Líquido livre.									

Os exames laboratoriais evidenciaram leucocitose (22.400/ml) com desvio (3%), aumento de hematócrito (47,5%), proteína C reativa (PCR) levemente aumentada (16,3), eletrólitos normais, função renal normal, função hepática normal, coagulograma normal, hipoalbuminemia (2,1 g/dl) e beta-HCG positivo (59 mUI/mL). Radiografia de tórax sem alterações.

Realizada ultrassonografia de abdome total, revelando presença de ascite volumosa e ovários volumosos; não foi observada presença de saco gestacional. A hipótese diagnóstica foi de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana moderada associada a gestação inicial. Realizada internação hospitalar em enfermaria para suporte clínico.

A proposta inicial de tratamento foi repouso relativo, uso de analgésicos no combate à dor, hidratação venosa e suplementação hiperproteica. Porém, passadas 24 horas desde a internação, a paciente evoluiu com dispnéia e manutenção de dor abdominal constante mesmo com medidas analgésicas de horário. Em nova avaliação da equipe médica, paciente apresentava abdome ascítico e saturação de oxigênio de 92%, com redução de murmúrio vesicular em bases pulmonares e dificuldade de expansibilidade pulmonar devido distensão abdominal importante. Realizada nova radiografia de tórax que apresentou derrame pleural bilateral.

Diante da piora do quadro, a paciente em questão foi reclassificada como SHO grave e transferida à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para monitorização. Além disso, novos exames laboratoriais apresentaram piora da função renal e hepática, mantendo hipoalbuminemia e mantendo hematócrito aumentado (ANEXO A). Foi solicitado parecer à equipe de cirurgia geral para avaliar necessidade de paracentese de alívio, porém não foi necessário.

No terceiro dia de internação surgiu a necessidade de suplementação com oxigênio nasal 8litros/min. Durante a permanência na UTI, além das medidas básicas, foi acrescentada profilaxia para eventos tromboembólicos com enoxaparina. No quarto dia de internação foi iniciada reposição venosa de albumina 20%, 1 frasco de 8 em 8 horas, com proposta de manutenção por 03 dias. Além disso, adicionado diurético (furosemida) com objetivo de facilitar a resolução do derrame pleural e da ascite.

Figura 1 – Radiografia normal

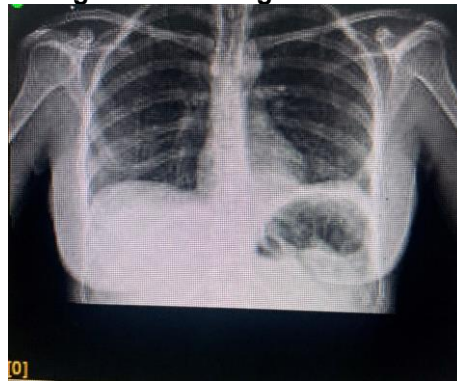


Figura 2 – Derrame pleural bilateral

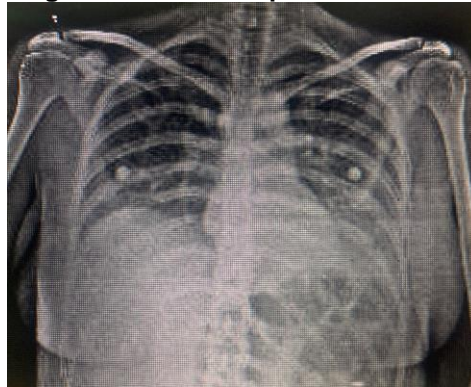
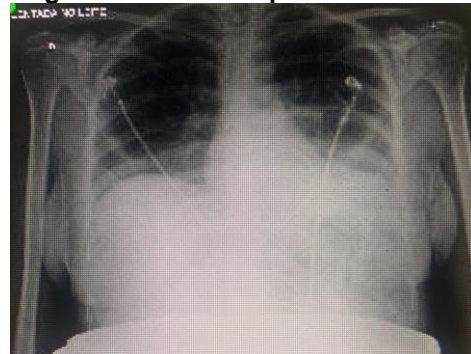


Figura 3 – Derrame pleural bilateral



Do quarto ao sétimo dia de internação, paciente evoluiu com melhora progressiva da dispnéia e dos níveis de saturação de oxigênio, que se manteve entre 95-97%, sem necessidade de oxigênio suplementar. Dessa forma, no oitavo dia, recebeu alta do tratamento intensivo para enfermaria aos cuidados da equipe de obstetrícia.

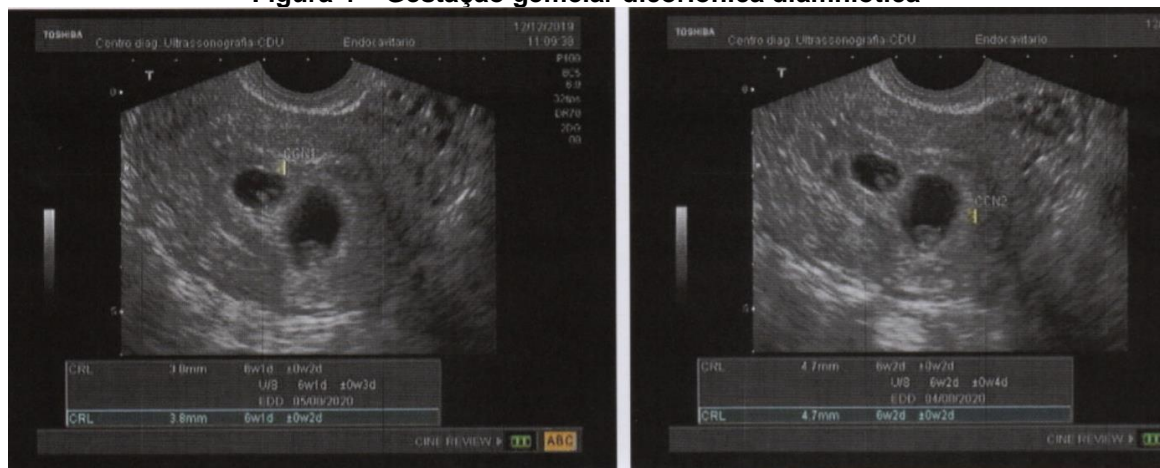
Foram realizadas dosagens seriadas de beta-hcg quantitativo e observada ascensão. Clinicamente a melhora foi progressiva. Porém, laboratorialmente, houve piora de

função hepática e renal. No oitavo dia, a função hepática ainda permanecia alterada, com TGO 86u/l; TGP 145u/l; bilirrubina total 1,75 mg/dl às custas de elevação de bilirrubina direta (1,37 mg/dl).

Até o décimo-quinto dia de internação, a paciente obteve normalização de função renal, porém a função hepática ainda alterada. Realizada nova ultrassonografia de abdome, que evidenciou lama biliar. Porém, apesar da função hepática alterada, os níveis estavam estáveis e em acordo com equipe de gastroenterologia, optado por alta hospitalar com seguimento ambulatorial.

Paciente realizou seguimento ambulatorial rigoroso, com melhora progressiva do quadro clínico em pré-natal habitual. Diagnosticada gestação gemelar dicoriônica e diamniótica (Figura 4). Além disso, foi diagnosticada com hipotireoidismo gestacional (TSH no valor de 4,2 uIU/mL identificado no primeiro trimestre) e o tratamento instituído na dose de 50mcg/dia de levotiroxina apenas durante a gestação.

Figura 4 – Gestação gemelar dicoriônica diamniótica



Ao completar 32,4 semanas de gestação, foi internada devido ameaça de trabalho de parto prematuro. Realizada tocólise, corticoterapia e antibioticoterapia. Porém após 03 dias de estabilidade, houve retorno das contrações com evolução do trabalho de parto. Optado por observar evolução do parto espontâneo, porém paciente e esposo solicitaram que a via de parto fosse cesariana.

Cesariana realizada sem intercorrências com nascimento de recém-nascidos cefálicos, sendo o primeiro do sexo feminino e segundo do sexo masculino, vivos, ambos com APGAR 8/9. Foram encaminhados a UTI neonatal algumas horas após o nascimento devido desconforto respiratório moderado, onde permaneceram durante 34 dias, quando então receberam alta hospitalar. Não houve complicações no puerpério.

5 DISCUSSÃO

A infertilidade é definida como incapacidade de um casal conceber após 12 meses de relações sexuais regulares sem uso de preservativos ou métodos contraceptivos, em mulheres com menos de 35 anos de idade; e em mulheres acima de 35 anos, considerados 06 meses de tentativas. A infertilidade é um diagnóstico do casal (COMITE DE PRATICA, 2018).

Um casal pode ter vários fatores que contribuem para a infertilidade e isso deve ser investigado de forma completa, com história pregressa e atual, exame físico e exames complementares. Diagnóstico estabelecido, os tratamentos podem ser instituídos. Sempre iniciado do tratamento mais simples para o mais complexo. Considerando também os custos e segurança para os pacientes (COMITE DE PRATICA, 2012).

As únicas contra-indicações absolutas para a terapia de infertilidade são contra-indicação para gravidez e contra-indicações individuais ao uso de algum medicamento que seria utilizado no tratamento ou contra-indicação cirúrgica. Questões éticas, como estado civil dos pais, orientação sexual e status de HIV não devem ser usados para negar o tratamento de infertilidade (ESHRE, 2010) (COMITE DE ETICA, 2013).

Casos de SHO em gestação espontânea é raríssimo. Por isso, essa síndrome é na sua maioria, uma condição iatrogênica, ocorrendo após estimulação ovariana para casos de infertilidade. A paciente em questão estava realizando o tratamento para indução de ovulação com FSH e rhCG, o que se enquadra nos principais fatores de risco para síndrome. Além disso, o histórico de SOP, o desenvolvimento de gestação e, por último, gemelaridade, são fatores de risco individuais que a paciente em questão apresentou.

Vale ressaltar ainda que a paciente em questão apresentou SHO grave mediante tratamento com baixas doses de Gonadotrofinas, o que é incomum. Uma hipótese que pode justificar essa ocorrência é o polimorfismo do receptor de FSH (mutações no gene da proteína 15 morfogênica óssea; BMP-15), que pode modificar a sensibilidade dos receptores de FSH (RIZK, 2009). Infelizmente tal hipótese não pôde ser confirmada uma vez que a paciente não realizou o exame de investigação para o referido polimorfismo.

A ultrassonografia é importante na propedêutica, como foi observado no caso descrito. A imagem mostra os ovários aumentados de tamanho, com aspecto cístico sem componentes sólidos.

Na paciente suscetível, a administração de hCG para maturação folicular final e ovulação é o estímulo essencial para SHO, levando a liberação de substâncias vasoativas, com aumento da permeabilidade vascular e perda de líquido para o terceiro espaço (GOLAN, 1989) (WHELAN, 2000). Os exames laboratoriais da paciente confirmam este estado de hipercoagulabilidade, como observado aumento do hematócrito. O extravasamento de líquidos para o terceiro espaço corrobora para ascite, derrame pleural e insuficiência renal de causa pré renal.

A paciente em questão apresentou o diagnóstico de Hipotireoidismo Gestacional, o que pode ter favorecido ainda mais para evolução da SHO, uma vez que moléculas estruturalmente semelhantes às gonadotrofinas, se presentes em altas concentrações (como no caso do TSH), podem ocupar seus receptores e levar à hiperestimulação durante a gravidez (GUVENAL, 2006) (BORNA, 2007).

O tratamento instituído no caso foi de primeira linha, com conduta conservadora. Pois a intervenção cirúrgica só é realizada em casos de ruptura ovariana, torção ovariana, hemorragia abdominal e gravidez ectópica. Como a paciente em questão engravidou, os níveis ascendentes de beta-hcg contribuíram para a piora do quadro. Foram quinze dias de internação, sendo desses 08 em leitos de UTI.

A melhora clínica da paciente aconteceu em paralelo a administração de albumina e diurético. Após este tratamento, progressivamente o derrame pleural foi reduzido e desconforto abdominal.

6 CONCLUSÃO

A SHO é uma síndrome rara, porém com a evolução dos tratamentos relacionados a fertilidade e ao acesso facilitado a essas terapias aumentando, esses casos podem se tornar cada vez mais comuns na prática clínica. Todo médico ginecologista e obstetra deve diagnosticar e conduzir essa possível complicação.

Todo casal com diagnóstico de infertilidade tem direito a tratamento. A informação deve fazer parte do aconselhamento antes de iniciar qualquer terapia. Todos os riscos devem ser expostos e o casal deve participar da tomada de decisão.

A SHO é uma doença com possibilidade de agravamento importante. As medidas de controle são necessárias para minimizar complicações. Monitorização continua deve ser instituída e aplicada nesses casos. Uma equipe multidisciplinar é necessária para seguimento. E suporte intensivo pode ser necessário em casos graves e críticos.

Evitar que ela aconteça deve ser o principal objetivo em casos de terapia de infertilidade, com monitorização ultrassonográfica do desenvolvimento de folículos e interrupção de processo caso mais de 3 folículos estejam maduros. O objetivo deve ser produzir monovulação. Dessa forma, a chance de hiperestimulação é reduzida.

ANEXO A – QUADRO EVOLUÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

Parâmetros	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º
Ureia (mg/dl)	49	56	-	45	52	54	61	62	40	-	-	29	-	-	-
Creatinina (mg/dl)	1,06	1,33	-	1,11	1,29	1,41	1,44	1,29	1,01	-	-	0,7	-	-	-
TGO (u/l)	13	13	13	-	-	-	-	-	86	-	-	107	-	122	110
TGP (u/l)	14	11	12	-	-	-	-	-	145	-	-	202	-	283	274
Fosfatase alcalina (U/l)	54	-	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	127
Gama GT (u/l)	-	-	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90
Bilirrubina total (mg/dl)	-	-	0,32	-	-	-	-	-	1,75	-	-	1,27	-	-	1,34
TAP (%)	100	-	-	-	100	100	100	100	-	-	-	-	-	100	-
PTTK (segundos)	30	-	-	-	30	30	30	-	-	-	-	-	-	-	-
Albumina (g/dl)	2,1	1,8	-	-	2,1	2,2	2,5	2,5	-	-	-	-	-	3,0	-
Hemoglobina (g%)	16,2	16,8	16,2	15	13,7	12,7	12,3	12	11,2	-	-	10,1	-	10,6	-
Hematócrito (%)	47,5	47,9	47	43,3	39,6	34,5	35,5	34,5	32,6	-	-	30,5	-	29,7	-
Leucócitos (ml)	22,4	19,6	18,3	15,4	10,9	10,4	11,9	11,0	10,2	-	-	9,9	-	12,3	-
Plaquetas (p/mm ³) mil	377	405	405	361	324	269	284	346	447	-	-	556	-	644	-
PCR (mg/l)	16,3	25,2	14,3	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido úrico (mg/dl)	3,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sódio (mEq/L)	141	136	-	140	142	140	140	135	-	-	-	-	-	-	-
Potássio (mEq/L)	4,4	4,2	-	4,2	3,7	3,2	3,6	3,5	-	-	-	-	-	-	-
Lipase (u/l)	-	66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amilase (u/l)	-	-	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urocultura	-	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Beta HCG (mUI/MI)	59	-	-	-	-	-	685	892	2.065	-	-	-	-	-	-

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Eu, Júlia Maria Madalena, portador (a) do documento de Identidade 1992845 ES fui informado (a) a respeito do objetivo deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Declaro que autorizo a utilização de dados clínico-laboratoriais de meu caso. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Declaro que li e entendi a informação contida acima e que todas as dúvidas foram esclarecidas. Desta forma, eu Júlia Maria Madalena concordo em participar deste estudo.

Júlia Maria Madalena

Assinatura do voluntário

SP

Assinatura do pesquisador principal

S. M. A.

Assinatura da testemunha

Vitória, 10/04/21

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOULGHAR MA, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. **Hum Reprod Update**, 2003; 9: 275.

ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecological Practice. **Obstet Gynecol**, [S.l.], v. 131, n. 6, p. 1, 2018.

ADAMS, J. M. et al. The increase in gonadotropin in the middle of the cycle in normal women occurs due to an immutable pulse rate of the gonadotropin-releasing hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 79, n. 3, p. 858-864, 1994.

ALLINGHAM-HAWKINS, D. J. et al. The pre-mutation of fragile X is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study - preliminary data. **Am J Med Genet**, [S.l.], v. 83, n. 4, p. 322-325, 1999.

ALVAREZ C, et al. The dopaminergic agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women in assisted reproduction. **J Clin Endocrinol Metab**, 2007; 92: 2931.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE PRACTICE COMMITTEE. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. **Fertil Steril**, 2008; 90: S60.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE PRACTICE COMMITTEE. Diagnostic evaluation of infertile women: opinion of a committee. **Fertil Steril** 2012; 98: 302.

American Society of Reproductive Medicine Practice Committee. Ovarian hyperstimulation syndrome. **Fertil and Steril**, [S.l.], v. 80, n. 5, p. 1309-1314, 2003.
American Society of Reproductive Medicine Practice Committee. Ovarian hyperstimulation syndrome. **Fertil and Steril**, [S.l.], v. 90, n. 5, p. 188-193, 2008.

BALEN, A. H. et al. Cumulative design and live birth rates after anovulatory infertility treatment: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. **Hum Reprod**, [S.l.], v. 9, n. 8, p. 1563-1570, 1994.

BALEN, A. H. et al. The treatment of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of WHO global guidelines. **Hum Reprod**, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 687-708, 2016.

BINDER, H. et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1 - Incidence and pathogenesis. **Int J Fertil Womens Med**, [S.l.], v. 52, n. 1, p. 11-26, 2007.

BODEGA, B. et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions on the manifestation of premature ovarian failure. **Hum Reprod**, [S.l.], v. 21, n. 4, p. 952-957, 2006.

BORNA et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation in a pregnant woman with hypothyroidism. **Fertil Steril** 2007; 88: 705.e1.

BUSSO, C. E. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: MAKRIGIANNAKIS A. **Infertility and Assisted Reproduction**. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2008. p. 243.

CASANUEVA, F. F. et al. Pituitary Society guidelines for the diagnosis and treatment of prolactinomas. **Clin Endocrinol (Oxf)**, [S.l.], v. 65, n. 2, p. 265-273, 2006.

CROWLEY, W. F. et al. Clinical counterpoint: deficiency of gonadotropin-releasing hormone: perspectives of clinical investigation. **Endocr Rev**, [S.l.], v. 13, n. 4, p. 635-640, 1992.

CUNHA FILHO, J. S. et al. Clinical and laboratory evaluation of hospitalized patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. **Reprod Biomed Online**, [S.l.], v. 6, n. 4, p. 448-451, 2003.

DE SOUZA, M. J. et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women: blunted increase in follicle-stimulating hormone observed during the luteal-follicular transition. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 83, n. 12, p. 4220-4232, 1998.

DELVIGNE, A. ; ROZENBERG, S. Review of the clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Hum Reprod**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 77-96, 2003.

DEVROEY, P. et al. A double-blind non-inferiority RCT comparing corifolotropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. **Hum Reprod**, [S.l.], v. 24, n. 12, p. 3063-3072, 2009.

EIJKEMANS, M. J. et al. High rate of live births to a single child after classic ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). **Hum Reprod**, [S.l.], v. 18, n. 11, p. 2357-2362, 2003.

ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, by Wert G, et al. Factors related to lifestyle and access to medically assisted reproduction. **Hum Reprod** 2010; 25: 578.

ETHICS COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Human immunodeficiency virus and treatment of infertility. **Fertil Steril** 2004; 82 Supplement 1: S228.

ETHICS COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Access to fertility treatment by gays, lesbians and single people: a committee view. **Fertil Steril** 2013; 100: 1524.

European Recombinant LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a double-blind multicenter study. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 86, n. 6, p. 2607-2618, 2001.

FAUSER, B. C. ; VAN HEUSDEN, A. M. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. **Endocr Rev**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 71-106, 1997.

FAUSER, B. C. Reproductive endocrinology: revisiting ovulation induction in PCOS. **Nat Rev Endocrinol**, [S.l.], v. 10, n. 12, p. 704-705, 2014.

FILICORI, M. et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 79, n. 4, p. 1215-1220, 1994.

Genetics Committee of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Opinion of the ACOG committee. No. 338: Screening for fragile X syndrome. **Obstet Gynecol**, [S.l.], v. 107, n. 6, p. 1483-1485, 2006.

GIPSON, I. K. et al. The amount of MUC5B mucin in the cervical mucus peaks in the middle of the cycle. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 86, n. 2, p. 594-600, 2001.

GOLAN, A. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an updated review. **Obstet Gynecol Surv**, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 430-440, 1989.

GÓMEZ, F ; REYES, F. I ; FAIMAN, C. Non-puerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. Clinical findings, endocrine characteristics and therapeutic responses in 56 cases. **Am J Med**, [S.l.], v. 62, n. 5, p. 648-660, 1977.

GROSSMAN, L. C. et al. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. **Fertil Steril**, [S.l.], v. 94, n. 4, p. 1392-1398, 2010.

GUVENAL F, et al. Similar reaction to spontaneous ovarian hyperstimulation caused by primary hypothyroidism. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2006; 85: 124.

HAGERMAN, R. J. et al. Síndrome do tremor / ataxia associado ao X-frágil (FXTAS) em mulheres com a pré-mutação FMR1. **Am J Hum Genet**, [S.l.], v. 74, n. 5, p. 1051-1056, 2004.

HOEK, A. et al. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. **Endocr Rev**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 107-134, 1997.

HOMBURG, R ; LEVY, T .; BEN-RAFAEL, Z. A prospective comparative study of conventional regimen with administration of chronic low dose of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, [S.l.], v. 63, n. 4, p. 729-733, 1995.

HOOK, E. B. et al. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner syndrome: prevalence rates of live births and evidence of decreased fetal mortality and severity in genotypes associated with structural abnormalities X or mosaicism. **Hum Genet**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 24-27, 1983.

HUM Aidan, P. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. **Hum Reprod**, [S.l.], v. 31, n. 9, p. 1997-2004, 2016.

IMANI, B. et al. Prediction of the individual threshold of follicle-stimulating hormone to induce ovulation by gonadotropins in normogonadotrophic anovulatory infertility: an

approach to increase safety and efficiency. **Fertil Steril**, [S.I.], v. 77, n. 1, p. 83-90, 2002.

JACOBS, P. A. A. The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in men. **Birth Defects Orig Artic Ser**, [S.I.], v. 15, n. 1, p. 3-14, 1979.

JACQUEMONT, S. et al. Pre-mutation X fragile tremor / ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates. **Am J Hum Genet**, [S.I.], v. 72, n. 4, p. 869-878, 2003.

JOINT SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF CANADA. Canadian Fertility Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee, Reproductive Endocrinology and Infertility Committee of the SOGC, Executive and Council of the Society of Obstetricians, et al. The diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. **J Obstet Gynaecol Can**, [S.I.], v. 33. n. 11. p. 1156-1162, 2011.

KENNESON, A. et al. The reduction in the FMRP and the increase in the transcription of the FMR1 are proportionally associated with the number of CGG repetitions in carriers of intermediate length and pre-mutation. **Hum Mol Genet**, [S.I.], v. 10, n. 14, p. 1449-1454, 2001.

KESKI-RAHKONEN, A. et al. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences and risk factors. **Curr Opin Psychiatry**, [S.I.], v. 29, n. 6, p. 340-345, 2016.

KISTNER, R. W .; SMITH, O. W. Observations on the use of a non-steroidal estrogen antagonist: MER-25. **Surg Forum**, [S.I.], v. 10, p. 725-729, 1960.

KWAN I, et al. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). **Cochrane Database Syst Rev**, 2014; CD005289.

LAVEN, J. S. et al. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. **Obstet Gynecol Surv**, [S.I.], v. 57, n. 11, p. 755-767, 2002.

LEGRO, R. S. et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, [S.I.], v. 371, n. 15, p. 1463-1464, 2014.

LEVIN, I. et al. Effect of ascitic fluid paracentesis on urine output and blood indexes in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. **Fertil Steril**, [S.I.], v. 77, n. 5, p. 986-988, 2002.

LI, Y. et al. Myasthenia gravis accompanied by premature ovarian failure and worsening by estrogen. **Intern Med**, [S.I.], v. 49, n. 6, p. 611-613, 2010.

LUDWIG, M .; DOODY, K. J .; DOODY, K. M. Use of recombinant human chorionic gonadotropin to induce ovulation. **Fertil Steril**, [S.I.], v. 79, n. 5, p. 1051-1059, 2003.

LUNENFELD, B. Historical perspectives on gonadotropin therapy. **Hum Reprod**, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 453-467, 2004.

LYONS, C. A. et al. Early and late presentation of ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. **Hum Reprod**, [S.I.], v. 9, n. 5, p. 792-799, 1994.

MANSOUR R, et al. Criteria for a successful Coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. **Hum Reprod** 2005; 20: 3167.

MARTIN, K. A. et al. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for ovulation induction in hypogonadotropic amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.I.], v. 77, n. 1, p. 125-129, 1993.

MARTIN, K. A. et al. Is GnRH reduced in the mid-cycle outbreak in humans? Evidence of a GnRH-deficient model. **Neuroendocrinology**, [S.I.], v. 67, n. 6, p. 363-369, 1998.

MASLOVITZ, S. et al. Alteration of renal blood flow after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. **Obstet Gynecol**, [S.I.], v. 104, n. 2, p. 321-326, 2004.

MATHUR, R. S. ; JENKINS, J. M. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with an unsatisfactory obstetric outcome? **BJOG**, [S.I.], v. 107, n. 8, p. 943-946, 2000.

MEDICINA REPRODUTIVA, **Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida**, São Paulo: Segmento Farma: SBRH, 2018.

MCCLURE N, et al. Vascular endothelial growth factor as an agent of capillary permeability in ovarian hyperstimulation syndrome. **Lancet** 1994; 344: 235.

MELMED, S. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: a clinical practice guideline from the Society of Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.I.], v. 96, n. 2, p. 273-288, 2011.

NORMAN, R. J. et al. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. **Trends Endocrinol Metab**, [S.I.], v. 13, n. 6, p. 251-257, 2002.

NOURI, K. et al. Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe OHSS. **Reprod Biol Endocrinol**, [S.I.], v. 12, n. 1, p. 59, 2014.

OCAL, P. et al. Serum anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. **J Assist Reprod Genet**, [S.I.], v. 28, n. 12, p. 1197-1203, 2011.

Ovarian stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF / ICSI †. **Hum Reprod Open** 2020; 2020: hoaa009.

PAPANIKOLAOU, E. G. et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: outcome and profile of early pregnancy. **Hum Reprod**, [S.I.], v. 20, n. 3, p. 636-641 2005.

PCOS consensus workshop group sponsored by ESHRE / ASRM in Rotterdam. Review of the 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod**, [S.I.], v. 19, n. 1, p. 41-47, 2004.

RIZK, B et al. Atualização sobre previsão e gestão de OHSS, Genética da síndrome de hiperestimulação ovariana. **Reprod Biomed Online**. 2009; **19** : 14–27. doi: 10.1016 / S1472-6483 (10) 60041-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

ROUSSEAU, F. et al. Prevalence of carriers of pre-mutated size alleles of the FMRI gene - and implications for the population genetics of fragile X syndrome. **Am J Hum Genet**, [S.I.], v. 57, n. 5, p. 1006-1018, 1995.

SANTORO, N. et al. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with gonadotropin-releasing pulsatile hormone. **Endocr Rev**, [S.I.], v. 7, n. 1, p. 11-23, 1986.

SCHELESSINGER, D. et al. Genes and translocations involved in POF. **Am J Med Genet**, [S.I.], v. 111, n. 3, p. 328-333, 2002.

SCHENKER, J. G. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: current research. **Fertil Steril**, [S.I.], v. 30, n. 3, p. 255-268, 1978.

SCHLECHTE, J. et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. **Endocr Rev**, [S.I.], v. 1, n. 3, p. 295-308, 1980.

SHERMAN, B. M. et al. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. **J Clin Invest**, [S.I.], v.55, n. 4, p. 699-706, 1975.

SOARES SR, et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. **Hum Reprod Update** 2008; 14: 321.

SOAVE, I .; MARCI, R. Ovarian stimulation in patients at risk of OHSS. **Minerva Ginecol**, [S.I.], v. 66, n. 2, p. 165-178, 2014.

TANG H, et al. Cabergoline to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, 2012; : CD008605.

TASSONE, F. et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with FMR1 pre-mutation. **Am J Med Genet**, [S.I.], v. 91, n. 2, p. 144-152, 2000.

TAYLOR, A. E. et al. Mid-cycle sex steroid levels are sufficient to recreate follicle-stimulating hormone, but not mid-cycle increase in luteinizing hormone: evidence of the contribution of other ovarian factors to the increase in normal women. **J Clin Endocrinol Metab.**, V. 80, n. 5, p. 1541-1547, 1995.

TUMMON, I. et al. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review *. **Acta Obstet Gynecol Scand**, [S.I.], v. 84, n. 7, p. 611-616, 2005.

TRATADO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA, São Paulo: Segmento Farma, 2010.

VAN SANTBRINK, E. J. et al. Gonadotropin induction of ovulation using a dose reduction regimen: clinical experience at a single center in 82 patients. **Hum Reprod**, [S.I.], v. 10, n. 5, p. 1048-1053, 1995.

VELTMAN-VERHULST, S. M .; FAUSER, B. C .; EIJKEMANS, M. J. High rate of single live births confirmed after ovulation induction in women with polycystic anovulatory ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. **Fertil Steril**, [S.I.], v. 98, n. 3, p. 761-768, 2012.

WANG, R. et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of data from an individual participant. **Hum Reprod**, [S.I.], v. 25, n. 6, p. 717-732, 2019.

WEIL, C. The safety of bromocriptine in hyperprolactinemic female infertility: a literature review. **Curr Med Res Opin**, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 172-195, 1986.

WEISS, N. S. et al. Gonadotropins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, [S.I.], v. 9, n. 9, n.p, 2015, DOI: 10.1002 / 14651858.CD010290.pub2.

WHELAN, J. G. Ovarian hyperstimulation syndrome. **Fertil Steril**, [S.I.], v. 73, n. 5, p. 883 - 896, 2000.

WHITE, D. M. et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.I.], v. 81, n. 11, p. 3821-3824, 1996.

WISER, A. et al. Result of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): follow-up beyond the second trimester. **Hum Reprod**, [S.I.], v. 90, n. 4, p. 910-914, 2005.