

# Síndrome de Hiperestimulação Ovárica: Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução 2005-2011



## Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Experience of a Reproductive Medicine Center 2005-2011

Mariana LIMA<sup>1</sup>, Mário SOUSA<sup>1</sup>, Cristiano OLIVEIRA<sup>2</sup>, Joaquina SILVA<sup>3</sup>, José TEIXEIRA DA SILVA<sup>2</sup>, Mariana CUNHA<sup>4</sup>, Paulo VIANA<sup>4</sup>, Alberto BARROS<sup>5</sup>  
*Acta Med Port* 2013 Jan-Feb;26(1):24-32

### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Hiperestimulação Ovárica é uma complicação da hiperestimulação controlada do ovário realizada nos ciclos de reprodução medicamente assistida. O objetivo deste trabalho foi efetuar uma análise desses ciclos, para melhor compreensão daquela patologia, nomeadamente fatores de risco, formas de prevenção e tratamento da mesma e suas consequências.

**Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva de 4870 ciclos de reprodução medicamente assistida (2005 - 2011) com Síndrome de Hiperestimulação moderado (27) e grave (24). Foram estudados, os dados das características dos doentes, protocolos de estimulação, resultados embriológicos e clínicos, e tratamento efetuado.

**Resultados:** No grupo com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica a idade média foi inferior, a dose de rFSH + HMG foi mais baixa e os níveis de estradiol foram mais elevados. Nos grupos com Síndrome de Hiperestimulação, as taxas foram significativamente superiores para o número médio de ovócitos e blastocistos obtidos, de gravidez bioquímica e clínica, de implantação e de recém-nascidos. O parto muito pré-termo e a proporção de recém-nascidos com peso baixo e muito baixo foram superiores no grupo com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica. As doentes com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica grave foram hospitalizadas tendo apenas sido necessária medicação de suporte.

**Discussão:** A Síndrome de Hiperestimulação Ovárica foi associada a condições de risco para o feto, nomeadamente prematuridade e baixo peso ao nascimento, devendo manter-se uma vigilância apertada da gravidez nestes casos.

**Conclusão:** A idade jovem constitui um fator de risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovárica e o nível de estradiol elevado foi preditor do mesmo, devendo levar à adoção de estratégias de prevenção.

**Palavras-chave:** Síndrome de Hiperestimulação Ovárica; Técnicas de Reprodução Assistida.

### ABSTRACT

**Introduction:** Ovarian Hyperstimulation Syndrome is a complication of controlled ovarian hyperstimulation during cycles of Assisted Medical Reproduction. The objective of this work was to analyze those cycles to achieve a better knowledge of this pathology, namely risk factors and strategies for prevention and treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis of 4870 ART cycles (2005 - 2011), with moderate (27) and severe (24) Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Data was analyzed for patients' characteristics, stimulation protocol, embryologic and clinical outcomes, and treatment performed.

**Results:** In Ovarian Hyperstimulation Syndrome groups the mean ages and the doses of rFSH + HMG were lower, and the serum E2 levels, doses of HCG, number of oocytes retrieved as well as the rates of blastocyst, biochemical and clinical pregnancy, implantation, newborns, very preterm birth and newborns with low and very low weight were significantly higher. Patients with severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome were hospitalized and received only support measures with no complications.

**Discussion:** Ovarian Hyperstimulation Syndrome is associated with conditions that can bring risk to the fetus, namely prematurity and low birth weight, so the pregnancy should be carefully monitored in these cases.

**Conclusions:** Young age is a risk factor for Ovarian Hyperstimulation Syndrome and high serum E2 levels may predict a higher risk too and thus should induce the adoption of prevention strategies.

**Keywords:** Ovarian Hyperstimulation Syndrome; Reproductive Techniques, Assisted.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) consiste no desencadeamento de uma resposta excessiva à terapêutica da hiperestimulação controlada do ovário durante os ciclos de tratamento de reprodução medicamente assistida (RMA), por fecundação *in vitro* (FIV) e microinjeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI),<sup>1</sup> constituindo uma das complicações iatrogénicas mais importantes da mesma.<sup>2</sup>

Caracteriza-se por dilatação cística dos ovários, as-

sociada a ascite, por aumento da permeabilidade capilar peritoneal.<sup>3</sup> Apresenta um espectro de manifestações clínicas muito alargado, desde sintomatologia ligeira a moderada (desconforto abdominal, distensão abdominal sem tensão, sede, náusea, vômito, diarreia), com necessidade de vigilância apenas,<sup>1</sup> que ocorre em cerca de 5% dos ciclos de estimulação hormonal realizados,<sup>4</sup> até quadros mais graves, frequentemente com necessidade de internamento, reportado em até cerca de 2% dos ciclos.<sup>5</sup>

1. Departamento de Microscopia, Laboratório de Biologia Celular. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

2. Serviço de Ginecologia e Obstetria. Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros. Porto. Portugal.

3. Serviço de Embriologia. Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros. Porto. Portugal.

4. Clinical Embryologists. Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros. Porto. Portugal.

5. Departamento de Genética. Faculdade de Medicina do Porto. Porto. Portugal.

Recebido: 13 de Janeiro de 2012 - Aceite: 23 de Janeiro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

Estes são caracterizados por dor abdominal severa, vômitos incoercíveis, ascite tensa, hipovolémia com hipotensão, dispneia, oligúria ou anúria, desequilíbrio eletrolítico, hemoconcentração, e testes de função hepática alterados, podendo mesmo ocorrer falência hepatorenal ou Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda, com necessidade de permanência numa Unidade de Cuidados Intensivos.<sup>1</sup> Estão também descritos, na literatura, casos raros de trombose, sobretudo, mas não exclusivamente, em doentes com predisposição trombótica: trombose combinada da veias jugular e subclávia,<sup>6</sup> trombose do seio venoso intracraniana<sup>7</sup> e trombose da artéria cerebral média esquerda, condicionando, no caso descrito, sequelas neurológicas irreversíveis.<sup>8</sup>

Estão, também, descritos dois casos fatais de úlcera duodenal perfurada neste contexto.<sup>9,10</sup> Estão mesmo reportadas taxas de mortalidade de aproximadamente três mortes por 100 000 ciclos de FIV realizados,<sup>11</sup> que, apesar de baixa, deveria na realidade ser nula, dado que se trata de uma consequência direta do tratamento de infertilidade instituído. Assim, é da máxima importância o reconhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento de SHO, para possibilitar a adequação de estratégias de prevenção e, quando estas falharem, aplicação do melhor tratamento possível, que deverá ser ponderado caso a caso.

Assim, um dos objetivos deste trabalho consistiu em analisar características das doentes submetidas a ciclos de ICSI e FIV, incluindo ciclos nos quais foi desenvolvido SHO, procurando investigar potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do mesmo, a ser considerados perante a mulher que inicia um ciclo de estimulação hormonal. Para além disso, também avaliamos e comparamos os resultados laboratoriais e clínicos obtidos nesses ciclos (nomeadamente taxas de gravidez e possíveis complicações, como abortamentos ou malformações do recém-nascido) e os ciclos em que não ocorreu SHO. Efetuámos ainda uma revisão dos protocolos de estimulação hormonal aplicados nos ciclos considerados e sua possível relação com o desenvolvimento de SHO. Finalmente, descrevemos resumidamente o tratamento que foi efetuado nos casos de SHO grave e seus resultados (designadamente complicações ocorridas e tempo de internamento necessário para a estabilização da doente).

## MATERIAIS E MÉTODOS

As bases de dados dos doentes foram utilizadas após consentimento informado e escrito por parte dos mesmos, de acordo com a Lei Nacional de Procriação Medicamente Assistida (Lei n.º 32/2006, de 26 de julho) e com os requisitos do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA, 2008).

### Participantes

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos ciclos de FIV e ICSI realizados de Janeiro de 2005 a Outubro de 2011 (um total de 3978 ciclos de ICSI e 893 ciclos de FIV), num Centro de Medicina da Reprodução, com desenvolvimento de SHO moderado e grave. Como grupo controlo incluíram-se os restantes ciclos de ICSI e FIV realizados no referido período, incluindo aqueles com SHO leve. Foi excluído do estudo um ciclo de ICSI, por ter sido cancelado após biópsia testicular sem espermatozóides ou espermatóides.

## Classificação do SHO

O SHO foi considerado leve quando o quadro clínico se caracterizou apenas por aumento de peso, sede, desconforto abdominal e/ou distensão ligeira, com um diâmetro ovárico inferior a 5 cm; foi considerado moderado nos casos em que foram registadas, adicionalmente, náuseas e vômitos, distensão abdominal sem tensão e dor, dispneia e/ou ascite (detetável por ecografia), com um diâmetro ovárico entre 5 - 12 cm, sem necessidade de internamento; foi considerado grave quando se verificou acumulação de fluido no terceiro espaço, com hidrotórax e/ou ascite tensa, com evidência de perda de fluido intravascular, hemoconcentração, hipovolemia, oligúria e/ou falência hepatorenal, com um diâmetro ovárico superior a 12 cm e necessidade de internamento.<sup>12,13</sup>

Foram analisados, em todos os ciclos, os dados relativos às características dos doentes, protocolos de estimulação e resultados embriológicos e clínicos. Todos estes dados foram obtidos a partir da base de dados informatizada do Centro. A informação relativa ao tratamento recebido pelas doentes com SHO e duração de internamento hospitalar foi obtida pelo acesso aos relatórios hospitalares ou, quando inexistentes ou insuficientes, por entrevista telefónica com as doentes. Os dados referentes ao tempo de gestação e peso dos recém-nascidos (RN) seguiram as normas da sociedade norte americana para RMA.<sup>14</sup>

## Protocolo de estimulação

A hiperestimulação controlada do ovário foi efetuada, na maioria dos casos, utilizando o protocolo antagonista (cetorelix: Merck-Serono, Genebra, Suíça; ganirelix: Organon, Oss, Holanda), tendo sido utilizado o protocolo agonista nos restantes (buserelina: Sanofi Aventis, Frankfurt, Alemanha). Para a estimulação, foi usada na maioria dos casos hormona folículo estimulante recombinante (rFSH - beta: Organon; rFSH-alfa: Merck-Serono), tendo sido, num pequeno número de casos adicionada gonadotrofina humana menopáusica (HMG: Ferring, Kiel, Alemanha) e em alguns usada apenas esta última. A indução da ovulação foi realizada com gonadotrofina coriônica urinária (HCG: Organon).

## Análise Estatística

Os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics 20. As médias foram comparadas pelo teste t para amostras independentes. As variáveis categóricas foram analisadas usando estatística descritiva e o teste de Qui-quadrado, com correção de continuidade. Em algumas variáveis, quando na presença de células com valor esperado < 5 nas tabelas de contingência, foi utilizado o teste exato de Fisher. Todos os testes estatísticos realizados foram bilaterais, com nível de significância de 0.05 ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Nos últimos sete anos, decorreram no Centro em estudo 3978 ciclos de ICSI e 893 ciclos de FIV. Houve desenvolvimento de SHO em 31 (0,78%) ciclos de ICSI, e em 21 (2,35%) ciclos de FIV. Entre os ciclos de ICSI com desenvolvimento de SHO, este foi considerado moderado em 18 (58,1%) dos casos, o que corresponde a uma incidência global de 0,45%, e grave nos restantes 13 (41,9%), correspondendo a 0,33% dos ciclos. Nos ciclos de FIV, houve 10 casos (47,6%) de SHO moderado e 11 casos (52,4%)

Tabela 1: Características dos doentes.

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controlo	Ciclos com SHO	Ciclos controlo	Ciclos com SHO
Ciclos	3947	30	872	21
Idade feminina (anos)	35,0 ± 4,5 (18 - 48)	32,2 ± 3,5 <sup>a</sup> (25 - 40)	34,0 ± 4,1 (21 - 52)	33,9 ± 3,1 (29 - 40)
Idade masculina (anos)	36,8 ± 5,8 (20 - 66)	33,2 ± 3,7 <sup>a</sup> (27 - 41)	35,5 ± 5,0 (24 - 60)	35,8 ± 4,3 (27 - 44)
Duração infertilidade (anos)	4,0 ± 3,2 (0 - 23)	3,0 ± 2,1 (1 - 10)	3,7 ± 2,9 (1 - 22)	3,7 ± 2,3 (1 - 11)
Número de tentativas	1,6 ± 0,9 (1 - 8)	1,4 ± 0,7 (1 - 3)	1,3 ± 0,7 (1 - 6)	1,1 ± 0,4 (1 - 2)
Cariótipo Feminino (%)				
Cariótipo normal	3835 (97,2)	30 (100)	854 (97,9)	19 (90,5)
Mosaicos				
- S. Turner	63 (1,6)		9 (1,0)	1 (4,8)
- Outros	5 (0,1)		3 (0,3)	
Translocações				
- Robertsonianas	6 (0,1)		2 (0,2)	
- Recíprocas	26 (0,7)		3 (0,3)	
Outros	12 (0,3)		1 (0,1)	1 (4,8)
Cariótipo Masculino (%)				
Cariótipo normal	3832 (97,1)	29 (96,7)	842 (96,6)	
Síndrome Klinefelter				
- 47, XXY puros	26 (0,7)		21 (2,4)	
- Mosaicos	9 (0,2)			
Outros mosaicos	3 (0,1)			21 (100)
Translocações				
- Robertsonianas	18 (0,5)		1 (0,1)	
- Recíprocas	32 (0,8)			
Outros	27 (0,7)	1 (3,3)	8 (0,9)	
Causas Infertilidade (%)				
- Fator Masculino	3403 (86,2)	27 (90)	497 (57)	9 (42,9)
- Fator Ovulatório	511 (12,9)	3 (10)	145 (16,6)	5 (23,8)
- Endometriose	291 (7,4)	3 (10)	95 (10,9)	3 (14,3)
- Fator Uterino	370 (9,4)	1 (3,3)	70 (8)	3 (14,3)
- Fator Tubar	249 (6,3)	2 (6,7)	142 (16,3)	3 (14,3)
- Indeterminado	69 (1,7)	1 (3,3)	62 (7,1)	2 (9,5)
- Outras causas	224 (5,7)	1 (3,3)	45 (5,2)	3 (14,3)
Fator Masculino Puro (%)	2284 (57,9)	19 (63,3)	306 (35,1)	3 (14,3) <sup>*</sup>
Fator Feminino Puro (%)	241 (6,1)	1 (3,3)	108 (22,7)	6 (28,6)

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SHO e o grupo controlo.

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

de SHO grave, o que corresponde a uma incidência de 1,12% e 1,23% dos ciclos, respetivamente. Um dos ciclos de ICSI com SHO moderado foi excluído por ter sido cancelado após biopsia testicular sem espermatozóides ou espermatídeos, tendo o estudo recaído sobre os 30 casos de SHO restantes.

Relativamente às características das doentes (Tabela 1), verificou-se que ambos os membros do casal eram, em média, mais jovens no grupo ICSI com SHO. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos nas durações de infertilidade e número de tentativas de tratamento, bem como nas proporções de causas de infertilidade. No entanto, nos ciclos FIV, verificou-se uma maior proporção de casos de fator masculino puro no grupo controlo (35,1) do que no grupo com SHO (14,3). Não se observaram diferenças significativas no que diz respeito às anomalias dos cariótipos feminino (2,84% nos ciclos de ICSI e 2,06% nos ciclos de FIV) e masculino (2,91% nos ciclos de ICSI e 3,44% nos ciclos de FIV) no grupo controlo e no grupo com SHO, em que houve apenas um caso de translocação recíproca masculina nos ciclos de ICSI, um síndrome de Turner e

uma deleção feminina nos ciclos de FIV.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos, quer nos ciclos de ICSI quer de FIV, para qualquer dos parâmetros do espermograma estudados: número espermatozóides, morfologia normal, motilidade progressiva rápida, vitalidade, ou teste de hipo-osmolaridade. No caso dos ciclos com ICSI, com possibilidade de obtenção de espermatozóides por aspiração ou biópsia testicular (cada uma realizada apenas em um ciclo com SHO, correspondendo a um total de 6,6% dos casos), não houve diferenças significativas entre a utilização destas técnicas e obtenção de espermatozóides do ejaculado entre os dois grupos.

Relativamente à estimulação ovárica (Tabela 2), nos ciclos de ICSI do grupo controlo, foi administrada rFSH em 2088 (61,6%), rFSH + HMG em 1280 (37,8%) e HMG em 20 (0,6%) das doentes. No grupo com SHO, foi instituída rFSH em 20 (66,7%) dos casos e rFSH + HMG em 10 (33,3%) dos casos, não tendo sido efetuado qualquer tratamento com HMG. A dose total média de rFSH + HMG usada foi mais baixa no grupo com SHO.

Tabela 2: Dados da estimulação.

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controlo	Ciclos com SHO	Ciclos controlo	Ciclos com SHO
FSH basal (mIU/mL)	7,3 ± 4,1 (0,1 - 86,7)	6,6 ± 2,2 (2,5 - 13,5)	6,6 ± 3,6 (0,1 - 55,3)	6,3 ± 1,9 (3,5 - 11,3)
Protocolo estimulação (n; %)				
- Antagonista	3034 (89,5)	27 (90,0)	692 (92,9)	21 (100,0)
- Agonista	356 (10,5)	3 (10)	53 (7,1)	
Dose total rFSH (UI/mL)	1573 ± 608,2 (300 - 7200)	1322,5 ± 608,2 (800 - 2700)	1493,4 ± 501,4 (600 - 3600)	1221,3 ± 319 <sup>a</sup> (800 - 1800)
Dose total HMG (UI/mL)	2220 ± 1018,3 (1200 - 5400)		1680 ± 812,6 (750 - 3375)	
Dose total rFSH + HMG (UI/mL)	2834,6 ± 1057,2 (750 - 9000)	1717,5 ± 742,9 <sup>a</sup> (925 - 3225)	2519,4 ± 985,7 (875 - 6875)	2362,5 ± 843 (1275 - 3225)
Duração da estimulação (dias)	8,5 ± 1,7 (1 - 19)	8,5 ± 1,4 (7 - 11)	8,3 ± 1,5 (5 - 15)	7,9 ± 1,6 (6 - 12)
Estradiol no dia de HCG (pg/mL)	1246,3 ± 891,1 (1 - 14630,4)	1707,9 ± 646,5 <sup>a</sup> (455,7 - 3142)	1337,3 ± 863,8 (7,3 - 8213)	1594,6 ± 504,5 (885 - 2706,4)
Desencadeamento ovulação (n; %)				
- HCG	2756 (98,1)	15 (100)	544 (96,6)	12 (100)
Dose HCG (UI/mL)	9612,1 ± 1874,6 (5000 - 15000)	10000 ± 0 <sup>a</sup> (10000 - 10000)	9364,6 ± 1780,5 (5000 - 15000)	10000 ± 0 <sup>a</sup> (10000 - 10000)

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) e o grupo controlo.

Tabela 3: Resultados Embrionológicos.

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controlo	Ciclos com SHO	Ciclos controlo	Ciclos com SHO
Ciclos (n)	3947	30	872	21
Nº ovócitos obtidos (n)	29716	324	7475	232
Nº médio ovócitos obtidos/ciclo	7,53 ± 4,8 (0 - 36)	10,8 ± 4,1 <sup>a</sup> (3 - 19)	8,57 ± 4,6 (0 - 34)	11 ± 4,2 <sup>a</sup> (6 - 21)
MII (n)	24251	257	6981	208
2PN (n)	16841	189	4824	155
MII/nº de ovócitos obtidos (n; %)	24251 / 29716 (81,6)	257 / 324 (79,3)	6981 / 7475 (93,4)	208 / 232 (89,7) <sup>a</sup>
Taxa imaturidade ovócitos (n; %)	5465 / 29716 (18,4)	67 / 324 (20,7)	494 / 7475 (6,6)	24 / 232 (10,3) <sup>a</sup>
Taxa fertilização (n; %)	16841 / 24251 (69,4)	189 / 257 (73,5)	4824 / 6981 (69,1)	155 / 208 (74,5)
Taxa clivagem (n; %)	16483 / 16841 (97,9)	182 / 189 (96,3)	4732 / 4824 (98,1)	153 / 155 (98,7)
Taxa blastocistos (%)	4030 / 16841 (23,9)	75 / 189 (39,7) <sup>a</sup>	1694 / 4824 (35,1)	81 / 155 (52,3) <sup>a</sup>
Tipo de embrião transferido (n; %)				
- 2-4 células	824 (11,9)	2 (3,8)	120 (7,5)	
- 5-17 células	3436 (49,5)	14 (26,9) <sup>a</sup>	670 (42,1)	11 (28,2)
- Mórula	286 (4,1)	1 (1,9)	60 (3,8)	1 (2,6)
- Compactação	446 (6,4)	3 (5,8)	67 (4,2)	1 (2,6)
- Blastocisto	1945 (28)	32 (61,5) <sup>a</sup>	673 (42,3)	26 (66,7) <sup>a</sup>

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) e o grupo controlo.

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

† Ovócitos em metafase II (MII);

‡ Ovócitos normalmente fecundados (com dois pró-núcleos) (2PN);

§ Nº MII/nº de ovócitos obtidos: esta razão dá a taxa de maturidade; Taxa de imaturidade: é calculada pela razão (nº ovócitos - nº MII) / nº ovócitos; Taxa de fertilização: é calculada pela razão 2PN/MII; Taxa de clivagem: é calculada pela razão nº embriões obtidos/2PN; Taxa de blastocistos: é calculada pela razão nº blastocistos/2PN.

Tabela 4: Resultados Clínicos (Gravidez e Parto).

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controlo	Ciclos com SHO	Ciclos controlo	Ciclos com SHO
Ciclos com TE (n)	3606	29	832	21
<b>Total embriões transferidos (n)</b>	<b>6937</b>	<b>52</b>	<b>1590</b>	<b>39</b>
Nº médio embriões transferidos (por ciclo de TE)	6937 / 3606 (1,9)	52 / 29 (1,8)	1590 / 832 (1,9)	39 / 21 (1,9)
Gravidez Bioquímica (n; % por ciclos com TE)	1518 / 3606 (42,1)	27 / 29 (93,1) <sup>a</sup>	477 / 832 (57,4)	21 / 21 (100) <sup>a</sup>
Gravidez Clínica (n; % por ciclos com TE)	1303 / 3606 (36,1)	26 / 29 (89,7) <sup>a</sup>	418 / 832 (50,2)	21 / 21 (100) <sup>a</sup>
Gravidez Ectópica (n; % por ciclos com TE e por GC)	23 / 3606 (0,6) 23 / 1303 (1,8)	1 / 29 (3,4) 1 / 26 (3,8)	8 / 832 (1) 8 / 418 (1,9)	1 / 21 (4,8) 1 / 21 (4,8)
Gravidez Única (n)	961	17	274	12
Gravidez Gemelar (n; % por GC)	334 / 1303 (25,6)	9 / 26 (34,6)	141 / 418 (33,7)	8 / 21 (38,1)
Gravidez Trigemelar (n; % por GC)	8 / 1303 (0,6)		3 / 418 (0,7)	1 / 21 (4,8)
Abortamentos (n; % por GC)	199 / 1303 (15,3)	4 / 26 (15,4)	47 / 418 (11,2)	1 / 21 (4,8)
Parto Eutócico (n)	253	3	78	3
Parto Distócico (n; % por total partos)	630 / 883 (71,3)	11 / 14 (78,6)	198 / 276 (71,7)	10 / 13 (76,9)
Taxa de Implantação (n;% por ciclos com TE)	1636 / 6937 (23,6)	34 / 52 (65,4) <sup>a</sup>	559 / 1590 (35,2)	31 / 39 (79,5) <sup>a</sup>

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) e o grupo controlo.

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO);

† Transferência Embrionária (TE)

‡ Gravidez Clínica (GC).

§ Taxa de Implantação: calcula-se pela razão nº de sacos/nº de embriões transferidos.

Nos ciclos de FIV do grupo controlo, foi utilizada rFSH em 540 (72,5%), rFSH + HMG em 195 (26,2%) e HMG em 10 (1,3%) das doentes. No grupo com SHO, foi administrada rFSH em 17 (81,0%) dos casos e rFSH + HMG em quatro (19,0%) dos casos, não tendo sido utilizada HMG em nenhum caso. A dose total média de rFSH administrada foi inferior no grupo com SHO. Não houve diferenças significativas na duração da estimulação.

O protocolo de estimulação aplicado foi o antagonista na maioria das doentes, tendo uma pequena percentagem sido submetidas a protocolos agonistas nos ciclos ICSI com SHO, não havendo diferenças significativas entre os grupos.

A quantificação do estradiol no dia de administração de HCG revelou apenas um valor mais elevado no grupo ICSI com SHO. Em todos os casos de SHO, o fármaco usado para o desencadeamento da ovulação foi a HCG. A dose de HCG usada no grupo com SHO foi significativamente maior que a dos grupos controlos.

Relativamente aos resultados embriológicos (Tabela 3), o número médio de ovócitos obtidos por ciclo foi superior nos grupos com SHO. A taxa de imaturidade foi superior no grupo FIV com SHO. Não se verificaram diferenças significativas nas taxas de fertilização e clivagem entre os grupos.

A taxa de blastocistos foi significativamente superior nos grupos com SHO. De forma similar, o tipo de embrião transferido foi significativamente diferente nos dois grupos, com maior proporção de blastocistos transferidos nos grupos com SHO. Em ambos os grupos, a maioria dos embriões transferidos foi de boa qualidade (A e B), quer nos

ciclos de ICSI quer de FIV (96% no grupo controlo vs 100% no grupo com SHO, em ambos).

Analisando os resultados clínicos (Tabela 4), não houve diferenças significativas no número médio de embriões transferidos por ciclo de transferência embrionária (TE), entre os grupos. Quer a gravidez bioquímica, quer a clínica, por ciclo de TE, foram superiores nos grupos com SHO. Não houve diferenças entre os grupos nas taxas de gravidez ectópica, gemelar e trigemelar (nem na totalidade de gravidezes múltiplas), por gravidez clínica. Relativamente ao tipo de parto, houve uma predominância do parto distócico em todos os grupos (para a ICSI, 0,38% / ciclos de TE nos casos OHSS e 0,17% / ciclos de TE nos casos controlo; para a FIV, 0,48% / ciclos de TE nos casos OHSS e 0,24% / ciclos de TE nos casos controlo; para a totalidade dos casos, 0,42% / ciclos de TE nos casos com OHSS e 0,19% / ciclos de TE nos casos controlo). A taxa de implantação foi superior nos grupos com SHO. Não se verificaram diferenças na proporção de abortamentos por gravidez clínica, entre os grupos.

Relativamente aos recém-nascidos (RN) e complicações (Tabela 5), a proporção de RN, por ciclo de TE, foi significativamente superior nos grupos com SHO, com um ratio masculino/feminino de aproximadamente 1 em todos os grupos. Não houve diferenças significativas do tempo médio de gestação em semanas entre os dois grupos. No entanto, nos ciclos de ICSI com SHO, a proporção de gestações com duração inferior a 32 semanas foi significativamente maior. O peso médio ao nascimento foi inferior no grupo ICSI com SHO, com uma maior proporção de RN

Tabela 5. Resultados Clínicos (Recém-Nascidos e Complicações).

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controlo	Ciclos com SHO	Ciclos controlo	Ciclos com SHO
Recém-nascidos (n; % por ciclos com TE)	1087 / 3606 (30,1)	19 / 29 (65,5) <sup>a</sup>	358 / 832 (43)	18 / 21 (85,7) <sup>a</sup>
Sexo Feminino (n)	549	9	172	9
Sexo Masculino (n)	532	10	186	9
Ratio Masculino/Feminino	0,97	1,11	1,08	1
<b>Tempo Gestação</b> (semanas)	37,5 ± 2,6	36,1 ± 3,6	37,1 ± 2,9	37,8 ± 2,1
(n; %):	(22 - 43)	(27 - 40)	(24 - 42)	(33 - 41)
< 28 (Parto extremamente pré-termo)	8 (0,9)	1 (7,1)	6 (2,2)	
< 32 (Parto muito pré-termo)	38 (4,3)	6 (42,9) <sup>a</sup>	16 (5,8)	
< 37 (Parto pré-termo)	204 (23,1)	6 (42,9)	73 (26,4)	2 (15,4)
37-42 (Parto de termo)	675 (76,5)	8 (57,1)	203 (73,6)	11 (84,6)
> 42 (Parto pós-termo)	3 (0,3)			
<b>Peso ao nascimento</b> (gramas)	2745,4 ± 705	2217,7 ± 854 <sup>a</sup>	2645,7 ± 677,5	2749,6 ± 585,8
(n; %):	(440 - 5010)	(814 - 3990)	(600 - 4460)	(1730 - 3800)
< 1000 (extremamente baixo)	25 (2,3)	2 (10,5)	10 (2,9)	
< 1500 (muito baixo)	67 (6,3)	5 (26,3) <sup>a</sup>	24 (6,9)	
< 2500 (baixo)	332 (31,1)	12 (63,2) <sup>a</sup>	118 (33,7)	8 (44,4)
2500 - 4000 (normal)**	725 (67,8)	7 (36,8) <sup>a</sup>	231 (66)	10 (55,6)
> 4000	12 (1,1)		1 (0,3)	
<b>Malformações</b>				
Nados vivos (n; % por partos)				
- M. Major	17 / 883 (1,9)		10 / 276 (3,6)	
- M. Minor	10 / 883 (1,1)			
<b>Anomalias Cromossómicas</b>				
Nados vivos (n; % por partos)	3 / 883 (0,3)		1 / 276 (0,4)	

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) e o grupo controlo;

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

† Transferência Embrionária (TE)

\*\* Normal: peso dentro do intervalo normal para recém-nascidos.

com peso muito baixo e baixo.

Relativamente às malformações e anomalias cromossómicas, estas foram detetadas apenas nos grupos controlo. As anomalias cromossómicas encontradas nos RN nos ciclos ICSI constaram de um caso de trissomia-21, dois RN com translocações Robertsonianas e um RN com translocação recíproca. Nos ciclos FIV houve apenas um RN com trissomia 21.

No que diz respeito aos casos das doentes internadas, apenas os 24 casos de SHO grave foram internadas no Hospital, com uma média de internamento de 8,2 dias (5 - 15). Todas as doentes apresentaram à entrada no Hospital distensão e desconforto abdominal, náuseas (sem vômitos), cansaço sem dispneia e trânsito intestinal regular, estando normopneicas, normotensas e apiréticas. Os exames mostraram hemoconcentração e aumento do volume ovárico, com uma média para o ovário direito de 7,89 mm (5,5 - 10 cm) e uma média para o ovário esquerdo de 6,9 mm (6,3 - 8,2). Foi efetuado diagnóstico de SHO tardio (após βHCG positiva) e grave. As doentes foram avaliadas por toque vaginal, exame com espéculo, ecografia (que revelou ascite moderada a volumosa com visualização das ansas intestinais e um útero e anexos normais). No internamento, foi avaliado o hematócrito, o ionograma, a função hepática, a função renal e a coagulação. As doentes receberam fluidoterapia (para baixar a hemoconcentração), furosemida (para forçar a diurese, uma vez que a fluidoterapia aumenta o risco da ascite e de derrame pleural já que

o SHO está associado com aumento da permeabilidade vascular; o aumento da pressão intra-abdominal também pode comprimir os rins e comprometer a função renal) e enoxaparina (pelo risco de tromboembolismo derivado da hemoconcentração). A avaliação da ascite e derrame pleural foi efectuada por ecografia abdominal com extensão às áreas pulmonares. As doentes foram algaliadas com debitómetro para registo da diurese (a maioria apresentava alguma dificuldade em urinar à entrada), e efetuou-se o registo do balanço hidroeletrólítico. Durante o internamento, nenhuma doente apresentou qualquer quadro digno de nota especial. Não se observou derrame pleural, e não foi necessário paracentese ou culdocentese em qualquer dos casos. As doentes tiveram alta ao fim de 2 - 15 dias, com indicação de repouso, restrição hídrica, dieta apropriada, paracetamol como analgésico (SOS), e informação imediata se apresentassem quaisquer sinais ou sintomas de agravamento da situação, o que não ocorreu. Na avaliação da literatura, também não se referem casos de re-hospitalização após a alta da doente.

## DISCUSSÃO

As doentes que desenvolveram SHO eram, nos ciclos de ICSI, globalmente mais jovens, tal como já havia sido descrito em estudos prévios, quer em ciclos de ICSI, quer de FIV.<sup>15,16</sup> Esta relação deve-se, provavelmente, ao facto de possuírem um maior número de folículos recrutáveis e uma maior densidade de recetores de gonadotrofinas,

desenvolvendo uma resposta mais exuberante às mesmas.<sup>17</sup> A idade masculina também foi inferior, o que poderá relacionar-se com a aproximação de idades entre os dois membros do casal.

No presente estudo, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente às causas de infertilidade. Pelo contrário,<sup>15</sup> numa revisão de 214 219 ciclos de ICSI/FIV, 1 523 com SHO moderado e 655 com SHO grave, verificou-se uma relação entre o desenvolvimento de SHO e o fator tubar e ovulatório, incluindo o Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP). O SOP já fora relacionado com o SHO em estudos anteriores<sup>18</sup> em que foram incluídos no grupo com SHO apenas os casos de SHO grave (165), e outro estudo,<sup>19</sup> que registou 24 casos de SHO moderado e 29 casos de SHO grave. Esta relação deve-se, provavelmente, à presença de uma sensibilidade ovárica aumentada às gonadotrofinas nas portadoras desta patologia. Numa revisão sistemática que incluiu 10 estudos, verificou-se uma relação entre o SOP e o SHO.<sup>20</sup> No estudo de Luke et al.,<sup>15</sup> verificou-se também uma menor proporção de doentes com reserva ovárica diminuída no grupo que desenvolveu SHO. No presente estudo (51 casos de SHO, 24 graves), estas diferenças não foram encontradas, o que poderá dever-se ao menor número de ciclos de SHO. Porém, este número corresponde à realidade de 4 870 ciclos consecutivos de RMA. Por outro lado, no que diz respeito ao fator ovulatório, na nossa classificação este incluiu não só as doentes com SOP, como outros problemas ovulatórios, que, quando associados a uma menor sensibilidade do ovário à ação das gonadotrofinas, podem mesmo relacionar-se inversamente com o desenvolvimento de SHO. Quando se calculou a proporção de ciclos com fator masculino puro, verificou-se que existia uma menor proporção no grupo FIV com SHO, o que nos aponta para a possível relação entre a patologia feminina como causa de infertilidade, encontrada nos estudos referidos, e o desenvolvimento de SHO.

No presente trabalho, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto aos protocolos de estimulação, mas este resultado não tem significado pois só houve três casos de ICSI com SHO usando protocolo agonista. Uma revisão sistemática Cochrane em 2006, englobando 29 ensaios,<sup>21</sup> revelou uma incidência de SHO 2% inferior com o uso de um protocolo antagonista, quando comparado com um agonista. Uma revisão mais recente,<sup>22</sup> envolvendo 45 ensaios clínicos aleatórios, mostrou uma diferença de incidência de 2,7%, o que se traduz numa incidência de SHO com o protocolo antagonista de metade daquela obtida utilizando o protocolo agonista e uma menor probabilidade de cancelamento do ciclo por elevado risco de desenvolvimento de SHO. Noutro ensaio clínico aleatório<sup>23</sup> também se concluiu que o protocolo antagonista se encontrava associado a uma menor incidência de SHO. Uma possível explicação para a maior segurança do protocolo antagonista poderá ser a ação imediata exercida pelo fármaco, que possibilita que este seja administrado apenas quando há necessidade de suprimir a libertação prematura e espontânea de LH, reduzindo a duração da estimulação e os efeitos secundários resultantes da hipoestrogenemia.<sup>24</sup>

No presente trabalho (4 871 ciclos), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no uso de rFSH, HMG ou ambas, o que está de acordo com uma meta-análise de sete ensaios clínicos aleatórios,<sup>25</sup> envolvendo

2 159 doentes. A dose total média de rFSH + HMG usada foi mais baixa no grupo ICSI com SHO bem como a dose total média de rFSH administrada no grupo FIV com SHO. Uma meta-análise<sup>26</sup> demonstrou que o risco de desenvolvimento de SHO aumenta significativamente para doses de FSH diárias superiores a 200 IU, o que corresponde, com uma duração média de estimulação de 8,5 dias, a uma dose total de 1 700 UI. Esta aparente inversão dos resultados esperados poderá relacionar-se com o facto de ter sido efetuada uma redução da dose administrada, perante as doentes que apresentavam já sinais de risco de desenvolvimento de SHO, como tentativa de prevenção.

A quantificação do estradiol no dia de administração de HCG revelou um valor mais elevado no grupo ICSI com SHO, o que está de acordo com um estudo prospetivo,<sup>27</sup> e com a observação de que o desenvolvimento de SHO é habitualmente acompanhado pela elevação dos níveis de estradiol.<sup>28</sup>

Todos os casos de SHO efetuaram indução da ovulação com HCG. Vários estudos mostraram uma menor incidência de SHO usando um agonista da GnRH<sup>29-31</sup> e que, o HCG ao possuir uma semivida longa, os seus níveis permanecem mais elevados até seis dias após a administração.<sup>32</sup> Num trabalho de revisão,<sup>33</sup> bem como num estudo prospetivo de 102 dadoras de ovócitos de alto risco para o desenvolvimento de SHO,<sup>34</sup> os autores concluíram que o uso de um agonista da GnRH como indutor da ovulação resulta numa total ausência de SHO. No presente estudo, a dose de HCG administrada no grupo com SHO foi significativamente maior, o que está de acordo com um estudo retrospectivo, que mostra que um decréscimo na dose de HCG usada pode resultar numa redução da incidência de SHO.<sup>35</sup>

No presente trabalho, o número médio de ovócitos obtidos foi superior no grupo com SHO, tanto nos ciclos de ICSI (10,8 vs 7,53) como de FIV (11 vs 8,57), tal como em estudos retrospectivos (13 vs 10) (36) e (13 vs 9) (37), que indicam que o elevado número de folículos aspirados é um bom fator preditivo para o desenvolvimento de SHO precoce.

A taxa de blastocistos e proporção de blastocistos transferidos foi significativamente superior nos grupos com SHO. Nos ciclos de ICSI, poderíamos pensar que o resultado foi o devido aos embriões terem sido transferidos predominantemente ao quinto dia. No entanto, nos ciclos FIV, os embriões foram maioritariamente transferidos ao quinto dia em ambos os grupos. Assim, a maior proporção de blastocistos não deverá relacionar-se exclusivamente com o dia da transferência, parecendo haver uma relação entre a frequência de maturação do embrião até blastocisto e o desenvolvimento de SHO.

Quer a gravidez bioquímica, quer a clínica, foram no presente trabalho superiores nos grupos com SHO, resultado similar ao de diversos estudos anteriores.<sup>15</sup> pois a gravidez aumenta a frequência, duração e severidade dos sintomas do SHO.<sup>1</sup> De facto, num estudo retrospectivo, a comparação entre as características clínicas das doentes que desenvolvem SHO precoce e tardio, revelou o ciclo de conceção como a principal causa de SHO tardio, por oposição ao de desenvolvimento mais precoce, relacionado sobretudo com a estimulação pelas gonadotrofinas.<sup>38</sup> Estes autores sustentam que a ação sustentada do aumento da HCG resultante da gravidez pode relacionar-se com a longa duração e severidade superior do SHO tardio relati-

vamente ao precoce, por implicar uma maior magnitude e duração da estimulação das células da granulosa.<sup>37</sup>

A taxa de implantação foi superior nos grupos com SHO, o que se relaciona, sendo o número médio de embriões transferidos semelhante, com um maior número de sacos gestacionais. O mesmo resultado foi obtido num estudo prospetivo, que sugeriu que a severidade do SHO aumenta com o número de sacos gestacionais, independentemente da altura em que se inicia, o que corrobora a hipótese equacionada acima, de a maior severidade do SHO tardio poder ser resultante do efeito da gravidez.<sup>37</sup>

Não encontramos diferenças significativas na taxa de gravidez múltipla entre os grupos. Porém, num estudo,<sup>15</sup> verificou-se que esta era superior no grupo com SHO, sendo uma possível explicação o facto de, na gravidez múltipla haver um aumento mais rápido e sustentado dos níveis de HCG.<sup>39</sup> No nosso trabalho, o número de embriões transferidos, fator de risco para o desenvolvimento de gravidez múltipla, também não apresentou uma relação significativa com o desenvolvimento de SHO.

No presente estudo, foram encontradas taxas de prematuridade e baixo peso ao nascimento superiores no grupo com SHO, o que está de acordo com outros resultados.<sup>40</sup> Noutro estudo, verificou-se uma relação entre o desenvolvimento de SHO e baixo peso ao nascimento, mas não com a prematuridade.<sup>15</sup> Uma maior taxa de prematuridade verificou-se também noutro estudo retrospectivo.<sup>36</sup> Ainda não existem dados na literatura que suportem uma relação etiopatogénica entre a prematuridade e o SHO, exceto quando há uma elevada prevalência de gravidez múltipla, que não é o caso do presente trabalho, em que se não se verificaram diferenças significativas entre os grupos. Relativamente à maior taxa de baixo peso ao nascimento no grupo com SHO, uma possível explicação é a de que este pode ser induzido por alterações do desenvolvimento da placenta e hipertensão gestacional, provocadas pelo SHO. De facto, num estudo, verificou-se uma maior prevalência destas patologias nas doentes que desenvolveram SHO.<sup>36</sup>

Não se verificaram diferenças significativas na taxa de abortamento entre os grupos, tal como noutros estudos prévios.<sup>19,36</sup> Num estudo multicêntrico,<sup>41</sup> obteve-se uma taxa de abortamento mais elevada nos casos de SHO grave, o que poderá estar relacionado com a elevada taxa de gravidez múltipla que também se registou nestes casos.<sup>36</sup>

No nosso trabalho, apenas foram encontradas malformações numa pequena percentagem de RN do grupo controlo, que correspondem aproximadamente, nos ciclos de ICSI (1,9% *major* e 1,1% *minor*), àquelas encontradas por outros autores<sup>42</sup> num estudo de *Coorte* que analisou malformações congénitas após ciclos de ICSI entre 1994 - 1997, em 13 centros de medicina da reprodução (cinco públicos e oito privados): 2,2% *major* e 1,2% *minor*. Embora a taxa

de malformações *major* que obtivemos nos ciclos de FIV tenha sido ligeiramente superior (3,6%), esta diferença não é significativa. Num estudo,<sup>43</sup> também não foram encontradas diferenças significativas na taxa de malformações entre ciclos de ICSI e de FIV, tendo sido a taxa de malformações *major* reportada de 3,8% nos ciclos de FIV, que é muito semelhante àquela encontrada no presente trabalho. As taxas de anomalias cromossómicas encontradas em nados vivos do grupo controlo, de 0,3% nos ciclos de ICSI e 0,4% nos ciclos de FIV, não excedem a taxa de 0,92% reportada para a população geral.<sup>44</sup>

Durante o internamento, nenhuma doente apresentou qualquer quadro digno de nota especial, nem qualquer das doentes teve de ser re-hospitalizada. Na avaliação da literatura, também não se referem casos de re-hospitalização após a alta da doente.

## CONCLUSÕES

A idade jovem e os níveis de estradiol parecem ser um fator de risco a considerar ao iniciar um ciclo de RMA, devendo levar à suspeição dessa possibilidade e à adoção de medidas de prevenção. O SHO está também positivamente associado aos resultados laboratoriais e clínicos dos ciclos de RMA, com um maior número médio de ovócitos obtidos, gravidezes bioquímica e clínica, implantação e uma maior proporção de RN. No entanto, para além dos riscos maternos, o SHO pode ocasionar riscos para o feto, nomeadamente prematuridade e baixo peso ao nascimento, pelo que deve manter-se uma vigilância apertada da gravidez nestes casos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a participação fundamental de Jorge Beires, Serviço de Ginecologia, Hospital de São João do Porto e de José Manuel Teixeira da Silva, responsáveis pela punção ovárica e aspiração folicular; a Luís Ferraz, Departamento de Urologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Portugal; a Ana Gonçalves (Bioquímica), Cláudia Osório (Biologia) e Nuno Barros (Microbiologia), responsáveis pelo trabalho de Andrologia laboratorial; a Armando Teixeira-Pinto, Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pela ajuda em estatística.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2008;90(5Suppl):S188-93.
2. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome-views and ideas. Hum Reprod. 1997;12:1129-37.
3. Rizk B, Aboulghar M, Smits J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update. 1997;3:255-66.
4. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online. 2009;19:8-13.
5. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. Hum Reprod. 2005;20:636-41.
6. Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology-new observation. Fertil Steril. 2009;92:620-5.
7. Edris F, Kerner CM, Feyles V, Leung A, Power S. Successful management of an extensive intracranial sinus thrombosis in a patient undergoing IVF: case report and review of literature. Fertil Steril. 2007;88:705 e9-14.



8. Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Fertil Steril.* 2011;95:2435 e13-5.
9. Uhler ML, Budinger GR, Gabram SG, Zinaman MJ. Perforated duodenal ulcer associated with ovarian hyperstimulation syndrome: Case Report. *Hum Reprod.* 2001;16:174-6.
10. Memarzadeh MT. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with perforated duodenal ulcer. *Hum Reprod.* 2010;25:808-9.
11. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod.* 2010;25:1782-6.
12. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril.* 1978;30:255-68.
13. Rizk B AM. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. 2<sup>nd</sup> ed. New York: The Parthenon Publishing Group; 1999.
14. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;92:1520-4.
15. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC, 3rd, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril.* 2010;94:1399-1404.
16. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod.* 1993;8:1361-6.
17. Whelan JG, 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:883-96.
18. Wiser A, Levron J, Kreizer D, Achiron R, Shrim A, Schiff E, et al. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Hum Reprod.* 2005;20:910-4.
19. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2006;85:112-20.
20. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:611-6.
21. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD001750.
22. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Hum Reprod Update.* 2011;17:435.
23. Lainas TG, Sfountouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod.* 2010;25:683-9.
24. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod.* 2000;15:1490-8.
25. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23:310-5.
26. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:184-96.
27. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23:160-7.
28. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2008;14:1-14.
29. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernandez ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril.* 2006;86:1682-7.
30. Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2011;26:3437-42.
31. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod.* 2009;24:2389-94.
32. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1990;71:918-22.
33. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update.* 2011;17:510-24.
34. Bodri D, Guillen JJ, Trullenque M, Schwenn K, Esteve C, Coll O. Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing-hormone agonist triggering in high-risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal-phase follow-up study. *Fertil Steril.* 2010;93:2418-20.
35. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R, Morris S. Effects of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005;84:93-8.
36. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparois A, Noizet A, Gamarre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril.* 2011;95:1629-32.
37. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:901-7.
38. Lee KH, Kim SH, Jee BC, Kim YJ, Suh CS, Kim KC, et al. Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93:2274-80.
39. Beerendonk CC, van Dop PA, Braat DD, Merkus JM. Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:439-49.
40. Chung K, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Ratcliffe SJ, Castelbaum AJ, et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006;86:1634-41.
41. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril.* 1998;70:1070-6.
42. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum Reprod.* 1999;14:2143-8.
43. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod.* 2002;17:671-94.
44. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet.* 1992;29:103-8.