

# Alternativas de prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana

Ovarian hyperstimulation syndrome prevention alternatives

Wellington de Paula Martins<sup>1</sup>  
 Carolina Oliveira Nastri<sup>2</sup>  
 Isa Alves Rocha<sup>3</sup>  
 Paula Andrea de Albuquerque  
 Sales Navarro<sup>4</sup>  
 Rui Alberto Ferriani<sup>5</sup>

## Palavras-chave

Técnicas reprodutivas  
 Síndrome de Hiperestimulação  
 Ovariana  
 Indução da ovulação  
 Permeabilidade capilar

## Key words

Reproductive techniques  
 Ovarian Hyperstimulation  
 Syndrome  
 Ovulation induction  
 Capillary permeability

## Resumo

A Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO) é uma complicação iatrogênica e potencialmente fatal, resultante da estimulação ovariana excessiva em resposta às gonadotrofinas exógenas. As principais características desta síndrome são: aumento da permeabilidade capilar que leva a uma grande troca de fluido do espaço intravascular para o terceiro espaço; e crescimento excessivo do volume ovariano. Várias estratégias para a prevenção desta síndrome foram propostas: infusão de albumina, *coasting*, anti-inflamatórios, bloqueio do sistema renina-angiotensina, agonistas dopaminérgicos, redução da dose de gonadotrofina coriônica humana (hCG), substituição da hCG e maturação *in vitro* de oócitos. Nesta revisão, as evidências atuais que suportam tais estratégias, de maneira a permitir que o médico escolha a melhor alternativa, foram avaliadas.

## Abstract

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) is an iatrogenic and potentially life-threatening complication, which results from an excessive ovarian stimulation to exogenous gonadotropins. The main characteristics of this syndrome are: increased capillary permeability with a massive shift of fluid from the intra-vascular compartment to the third space; and an excessive increase of ovarian volumes. Several strategies for the prevention of this syndrome were proposed: albumin infusion, *coasting*, anti-inflammatory drugs, renin-angiotensin system blockage, dopaminergic agonists, human chorionic gonadotrophin (hCG) dose reduction, hCG substitution and *in vitro* maturation of oocytes. In this review, the current evidences to support these strategies were evaluated, in order to permit that the physician chooses the best alternative.

<sup>1</sup> Professor-associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil; Médico assistente do Setor de Reprodução FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>2</sup> Aluna do programa de pós-graduação da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>3</sup> Aluna do programa de pós-graduação da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>4</sup> Docente da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>5</sup> Professor titular da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

Os autores declaram não haver conflitos de interesse envolvendo o presente trabalho.

Endereço para correspondência: Wellington de Paula Martins – Avenida dos Bandeirantes, 3.900 – Monte Alegre – Ribeirão Preto (SP), Brasil – CEP 14049-900 – E-mail: wpmartins@gmail.com

## Introdução

O processo de estimulação ovariana controlada é um passo importante entre as técnicas de reprodução assistida. A Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHEO) corresponde a uma resposta exagerada durante ciclos de reprodução assistida, com uma incidência que varia entre 3 a 6% na forma moderada, e entre 0,1 e 3% na forma severa.<sup>1</sup> O elemento principal da síndrome é o aumento da permeabilidade capilar que resulta em aumento da troca entre o espaço intravascular e o terceiro espaço. Durante este processo, os ovários aumentados de tamanho e o peritônio secretam um líquido rico em proteínas, o fluido folicular apresenta elevação nos níveis de pró-renina e renina e ocorrem alterações na permeabilidade capilar mediadas pela angiotensina e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

Ela ocorre quase que exclusivamente em ciclos de reprodução assistida, principalmente, quando gonadotrofinas são usadas, ou na estimulação ovariana com citrato de clomifeno<sup>1</sup>(C); e existem relatos de ocorrência espontânea, no decorrer de uma gestação natural<sup>2</sup>(C). Os fatores associados ao aumento de risco de são: mulheres jovens, índice de massa corporal baixo, síndrome dos ovários policísticos, uso de doses altas de gonadotrofinas exógenas e um nível sérico de estrogênio alto ou que aumente rapidamente. Entre as pacientes de alto risco, a incidência é cerca de 20%. Por se tratar de uma condição predominantemente iatrogênica, sua prevenção é importante.

Neste trabalho, em abril de 2009, foram resgatados artigos na base de informações PubMed utilizando o seguinte descritor

em saúde: Síndrome de Hiperestimulação Ovariana e /prevenção. Desta busca, foram apurados 427 artigos, sendo que os 25 mais importantes foram selecionados para construir este texto, tendo como base a força de evidência, o período de publicação e se realmente se tratavam de textos sobre prevenção da SHEO.

## Estratégias para prevenção

Os cuidados mais importantes para a prevenção da SHEO é o reconhecimento dos fatores de risco e a experiência clínica com terapia de indução da ovulação<sup>3</sup>(A). Uma vez identificados os fatores de risco, várias estratégias têm sido descritas para reduzir o índice da SHEO (Tabela 1).

### Uso de albumina

A albumina é um componente plasmático de baixo peso molecular e é o principal responsável pela pressão oncótica. A albumina humana tem sido utilizada no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG) em mulheres de alto risco para desenvolvimento da SHEO, como uma forma de prevenção. Entretanto, sua eficácia ainda é objeto de discussão. Uma revisão de 2002 da Cochrane<sup>4</sup>(A), que incluiu cinco estudos controlados e randomizados, avaliou o uso da albumina em 193 pacientes com 185 controles. O *Odds Ratio* para desenvolvimento da síndrome foi de 0,28 (IC95% =0,11-0,73) no Grupo Tratado. De acordo com o estudo, 18 mulheres com risco de SHEO deveriam ser tratadas para prevenir um caso da síndrome. Contudo, estudos clínicos posteriores não demonstraram

**Tabela 1** - Estratégias para prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO)

<i>Coasting</i>	Atrasar a dose de hCG até os níveis de estradiol reduzirem para patamares seguros, e durante este período pode-se reduzir ou suspender o uso de gonadotropinas, com redução nítida nos níveis de estradiol. As evidências ainda são insuficientes para determinar se o <i>coasting</i> é uma estratégia segura para se prevenir o SHEO, o que pode ocorrer em até 10% das mulheres que adotam esta estratégia <sup>8</sup> (B).
Albumina	Albumina humana é infundida no dia do hCG ou na captação de oócitos; entretanto, a melhor evidência atual não mostra benefício no uso da albumina na prevenção da SHEO <sup>3</sup> (A).
Bloqueio do sistema renina	Existem duas séries de casos relatando o uso combinado de bloqueio duplo deste sistema (uso de inibidores do receptor da angiotensina + inibidores da enzima conversora de angiotensina) <sup>11,12</sup> (C). A ativação deste sistema provavelmente é uma consequência e não causa da SHEO, além disto, estas drogas podem ter efeito deletério no feto e piorar uma eventual falência renal pré-renal associada <sup>13</sup> (D).
Agonistas dopaminérgicos	A cabergolina inibe parcialmente a ação do VEGF sem afetar o corpo lúteo em modelos animais <sup>14</sup> (A), sendo associada com a redução da SHEO precoce (primeiros 9 dias pós-hCG) <sup>15</sup> (A). Entretanto, mesmo usando cabergolina, a incidência de SHEO pode ser maior que 10% <sup>15</sup> (A).
Anti-inflamatórios não-esteroidais	Aspirina foi associada com redução da incidência de SHEO (0,25 <i>versus</i> 8,4%) em um grupo de alto risco para SHEO, sem piorar a taxa de gravidez <sup>9</sup> (A).
Antagonista de GnRH	O uso de protocolos com antagonista de GnRH é associado com redução do risco de SHEO e com menos intervenções, porém a taxa de gestação também é discretamente menor <sup>19</sup> (A).
Substituição do hCG	LH recombinante é um pouco mais seguro, porém muito mais caro <sup>18</sup> (A). A substituição do hCG por agonistas de GnRH mostrou-se efetiva, não sendo identificado nenhum caso em 1.152 ciclos contra 14 casos em 1.137 ciclos que usaram hCG <sup>20,21</sup> (A), sendo necessário o protocolo com antagonista para esta substituição.
Maturação <i>in vitro</i> de oócitos	Protocolo simples, levando à redução nos custos e ausência de risco para SHEO <sup>24</sup> (A). Tecnicamente mais difícil e associado a menor taxa de gravidez por ciclo, entretanto recentes publicações mostram melhores expressivas nas taxas de gestação com uso de hCG antes da captação de oócitos (em torno de 40%) <sup>25</sup> (B).

benefício da sua utilização. Um deles, de desenho prospectivo e randomizado, incluiu o total de 988 pacientes de alto risco de desenvolvimento de SHEO e utilizou 40 g de albumina humana administrada imediatamente após a captação dos oócitos.<sup>5</sup> Após sete dias de seguimento, não foi detectada diferença significativa nos parâmetros de hemoconcentração, disfunção renal ou hepática entre os dois grupos e concluiu-se que não há benefício na administração da albumina humana<sup>5</sup>(A).

### Coasting

É denominada *coasting* a estratégia de prevenção da SHEO, na qual, nos ciclos de mulheres que respondem à estimulação ovariana com altas concentrações séricas de estradiol, a administração do hCG é adiada até quando o estradiol tenha atingido valores aceitáveis. Esta estratégia pode ser acompanhada da descontinuação do uso ou de diminuição da dose de gonadotrofinas durante este período. Em um estudo retrospectivo, a suspensão do uso de gonadotrofinas em mulheres de alto risco por três ou mais dias associou-se a uma queda de 63% na concentração sérica de estradiol (de 18.043 para 6.656 pmol/L), comparada com queda de 29% (de 14.205 para 10.132 pmol/L) no grupo de mulheres em que o uso de gonadotrofinas foi mantido<sup>6</sup>(B). A realização de *coasting* por até três dias em ciclos de mulheres consideradas de alto risco reduz o risco de desenvolvimento da SHEO, sem alterações significativas na taxa de gravidez. Entretanto, a espera de quatro ou mais dias para a administração de hCG está relacionada a uma queda na taxa de implantação, provavelmente pelo efeito deletério do tempo no endométrio<sup>7</sup>(B). O valor do estradiol sérico no dia da administração de gonadotrofina é geralmente usado para a indicação da realização de *coasting*, entretanto, não há consenso sobre o valor mínimo necessário para o adiamento da sua administração. Em geral, usa-se como valor de corte estrogênio sérico entre 2.500 e 4.000 pg/mL. O mecanismo pelo qual o *coasting* reduz a incidência da SHEO permanece não-esclarecido. Um possível mecanismo é o favorecimento da ocorrência de apoptose em todos os folículos ovarianos, principalmente, nos pequenos e intermediários (< 14 mm).<sup>8</sup> Como estes folículos são os principais responsáveis pela alta concentração sérica de estradiol e de substâncias vasoativas, ocorre redução dos níveis de estradiol e da secreção folicular, e expressão gênica de VEGF.<sup>8</sup> As evidências ainda são insuficientes para determinar se o *coasting* é uma estratégia segura para se prevenir a SHEO, o que pode ocorrer em até 10% das mulheres que adotam esta estratégia<sup>8</sup>(B).

### Uso de anti-inflamatórios

O uso de aspirina em baixa dose (100 mg ao dia), durante todo o período de estimulação ovariana, em mulheres de alto

risco para SHEO (1.192) mostrou-se eficaz para diminuir sua ocorrência, a qual foi de 0,25% no Grupo Tratado e de 8,4% no Grupo Controle, com taxas de gravidez semelhantes<sup>9</sup>(A). Estudos em modelos animais mostraram que o uso de meloxicam foi capaz de reduzir o peso ovariano e a expressão de VEGF.<sup>10</sup>

### Bloqueio do sistema renina-angiotensina

Apesar de permanecer em discussão se a ativação do sistema renina-angiotensina representa uma causa ou consequência da SHEO, duas séries de casos<sup>11,12</sup>(C) reportaram o uso de um duplo bloqueio, associando-se um inibidor da enzima conversora de angiotensina e um bloqueador do seu receptor. Considerando-se a casuística dos dois estudos, 14 mulheres de alto risco para SHEO (estradiol > 8.000 pg/mL) foram estudadas, ocorrendo dois casos da SHEO (14,4%).<sup>11,12</sup> Nos dois estudos os embriões foram congelados e transferidos posteriormente. Além da dúvida quanto ao possível fator causal, ao se usar estes medicamentos, o especialista deve ficar atento, pois estas podem ser deletérias ao feto e agravar uma insuficiência renal aguda pré-renal associada à SHEO<sup>13</sup>(D).

### Uso de agonistas dopaminérgicos

Após a demonstração em modelo animal do efeito de inibição parcial da fosforilação ovariana do receptor de VEGF, o VEGFR-2, pelo agonista dopaminérgico cabergolina e pela consequente reversão da permeabilidade vascular dependente de VEGFR-2 sem comprometer a angiogênese lútea<sup>14</sup>(A), iniciou-se o estudo clínico do uso deste agonista como forma de prevenção da SHEO. O uso clínico da cabergolina 0,5 mg ao dia, por três semanas, foi avaliado em um estudo prospectivo de distribuição aleatória<sup>15</sup>(A). Nesse estudo, o Grupo Tratado e o Placebo obtiveram as mesmas taxas de implantação, gravidez e aborto; enquanto que a ocorrência da SHEO de início precoce foi significativamente reduzida (10,8%, no Grupo Tratado e 15,0%, no Grupo Placebo). Não foi verificada diferença significativa na SHEO de início tardio.

### Redução da dose de hCG

Outra medida investigada como prevenção na ocorrência da SHEO é a redução da dose da hCG utilizada na indução da maturação folicular. Em um estudo retrospectivo, que incluiu 250 ciclos<sup>16</sup>(B), a dose habitual de 5.000 UI de hCG foi comparada com a dose de 3.300 UI, administrada para mulheres que apresentavam valores séricos mais altos de estradiol (entre 4.000 e 5.500 pg/mL). Verificou-se eficácia semelhante na proporção de oócitos maduros, nas taxas de fertilização e gravidez, concluindo os autores que a dose mais baixa poderia trazer menos riscos do

desenvolvimento da SHEO, sem comprometer as possibilidades de gravidez.<sup>16</sup> Mais recentemente, um estudo piloto<sup>17</sup>(B), avaliando o uso de metade da dose habitual de hCG (2.500 UI) em 21 mulheres de alto risco, mostrou taxa de gravidez de 61,9% e também que a redução da dose da hCG não estava associada a piores resultados, com potencial redução no risco de SHEO.

### Substituição do uso de hCG

Não usar hCG poderia, teoricamente, eliminar o risco da síndrome. O substituto ideal seria o hormônio luteinizante (LH) recombinante; contudo, a dose de LH recombinante equivalente a 5.000 UI de hCG estaria entre 15.000 e 30.000 UI<sup>18</sup>(A), o que torna seu uso economicamente inviável.

Mais recentemente, o uso de agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) para a indução da ovulação, ao invés de hCG, tem sido estudado em ciclos cuja estimulação tenha sido realizada com antagonistas de GnRH. Apesar de uma recente metanálise comparando regimes de estimulação com antagonista de GnRH e regimes longos com agonista de GnRH ter mostrado resultados piores quando os antagonistas eram usados (taxa de gravidez – OR=0,83), a redução na ocorrência de SHEO moderada ou severa foi significativa<sup>19</sup>(A). Nesses protocolos, a secreção endógena de gonadotrofinas é bloqueada pela administração de antagonistas do GnRH, evitando um pico precoce de LH. Na sequência, os ovários podem ser estimulados pela administração de hCG, GnRH nativo, LH recombinante ou agonistas de GnRH. O uso destes protocolos, incluindo agonistas de GnRH para indução da ovulação, tem se mostrado economicamente viável, além de apresentar bons resultados de taxa de gravidez e risco consideravelmente menor de SHEO<sup>20-22</sup>(A).

Em dois grandes estudos, incluindo 2.289 ciclos de doação de oócitos, que compararam a utilização de hCG e de agonista de GnRH em regimes estimulados com antagonistas de GnRH, não foi observado nenhum caso de SHEO moderada em mulheres que receberam a estimulação final com agonista de GnRH<sup>20,21</sup>(A). Estudos em mulheres de alto risco para a ocorrência de SHEO também mostraram não ter ocorrido nenhum caso de SHEO moderada ou severa em ciclos estimulados com antagonistas e agonistas.<sup>22,23</sup> Em um destes estudos, 42 pacientes com síndrome dos ovários policísticos e um ciclo anterior suspenso, devido ao elevado risco de SHEO, foram submetidas a um ciclo de estimulação com antagonista e agonista, congelamento do embrião e posterior transferência, obtendo taxa de gravidez de 33% e nenhum caso de SHEO, necessidade de *coasting* ou novo cancelamento do ciclo<sup>23</sup>(C). Em outro estudo, 66 pacientes de alto risco de SHEO foram randomizadas para receber estimulação com antagonista de GnRH e indução da ovulação com agonista

de GnRH, ou dupla supressão da pituitária com agonista de GnRH e indução da ovulação com hCG<sup>22</sup>(A). As taxas de implantação e gravidez clínica foram semelhantes, enquanto que nenhuma paciente do grupo antagonista e agonista apresentou SHEO moderada ou severa, contra 31% das pacientes do grupo da hCG<sup>22</sup>(A).

### Maturação *in vitro* de oócitos

A melhor forma para prevenir SHEO de maneira segura seria a não-estimulação ovariana.<sup>24</sup> Por não estimular os ovários, a técnica de maturação *in vitro* (MIV) de oócitos recebeu muita atenção nos últimos anos. Durante o tratamento de MIV, oócitos imaturos são aspirados de ovários não-estimulados e MIV em meios de cultivos previamente definidos, durante 24 a 48 horas e então fertilizados por fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).<sup>24</sup> Normalmente dois embriões são transferidos ao útero dentro de dois a três dias após a fertilização. A ausência de estimulação ovariana na MIV apresenta várias vantagens como a redução de custos com medicamentos indutores de ovulação, ausência de riscos fisiológicos como a SHEO, menor número de procedimentos de acompanhamento das pacientes durante os procedimentos clínicos e laboratoriais, além do aspecto socioeconômico de permitir o acesso de casais de baixa renda aos procedimentos de reprodução assistida.<sup>24</sup> Estudos clínicos de MIV em pacientes com síndrome dos ovários policísticos mostram taxas de gravidez por embrião transferido, variando entre 20 e 54% e de implantação, variando entre 5,5 e 34,5%.<sup>24</sup> Estudos em pacientes ovulatórias mostram resultados um pouco piores, com taxas de gravidez por embrião transferido entre 15 e 33,3% e de implantação variando entre 8,8 e 22,6%<sup>24</sup>(A). Os aumentos nas taxas de gestação publicadas recentemente não resultaram apenas de avanços nas técnicas de laboratório, mas também devido às melhorias na condução dos ciclos de MIV. Estas melhorias incluem o uso de hCG antes da captação de oócitos para melhorar a taxa de maturação oocitária e melhor preparação do endométrio para nidação, elevando a taxa de gravidez clínica para cerca de 40%.<sup>25</sup>

### Considerações finais

A ocorrência de SHEO pode ser considerada a morbidade mais grave relacionada aos procedimentos de reprodução assistida. Os procedimentos de estimulação ovariana para a captação de oócitos, além de dispendiosos financeiramente, representam um grande fardo emocional para as mulheres envolvidas. A minimização do risco de SHEO é uma questão fundamental principalmente para o grupo considerado de alto risco, cuja chance de desenvolver

a síndrome pode ser de 20%, e também para aquelas mulheres que estão submetendo-se a estes procedimentos com o objetivo de doação dos óocitos.

Acredita-se que para a ocorrência da SHEO ser diminuída, mantendo um custo financeiro aceitável, deve-se investir em pesquisas e na elaboração de protocolos ajustados para a

realização de ciclos com antagonistas e agonistas de GnRH, além da realização de procedimentos de MIV.<sup>24</sup> É importante que estudos prospectivos controlados, com metodologias bem definidas e tamanho amostral expressivo sejam realizados para que se tenha um melhor entendimento acerca da profilaxia da SHEO.

## Leituras suplementares

- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002;8(6):559-77.
- Attia L, Azzabi S, Ben Hassine L, Chachia A, Koubâa A, Khalfallah N. Spontaneous ovarian hyper stimulation syndrome and deep vein thrombosis in a non pregnant woman: case report. *Tunis Med*. 2007;85(12):1061-4.
- American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S188-93.
- Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3027-32.
- Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simón C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2283-8.
- Ho Yuen B, Nguyen TA, Cheung AP, Leung PC. Clinical and endocrine response to the withdrawal of gonadotropin-releasing hormone agonists during prolonged coasting. *Fertil Steril*. 2009;92(2):499-507.
- Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, Horne G, Fitzgerald CT, Pease EH, et al. The optimal length of 'coasting protocol' in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)*. 2006;9(3):175-80.
- Huddleston HG, Racowsky C, Jackson KV, Fox JH, Ginsburg ES. Coasting vs. cryopreservation of all embryos for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1259-62.
- Várnagy A, Bódis J, Márfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2009. [Epub ahead of print].
- Quintana R, Kopcow L, Marconi G, Young E, Yovanovich C, Paz DA. Inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by meloxicam decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in a rat model. *Fertil Steril*. 2008;90(4 Suppl):1511-6.
- Ando H, Furugori K, Shibata D, Harata T, Murata Y, Mizutani S. Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. *Hum Reprod*. 2003;18(6):1219-22.
- Ata B, Yakin K, Alatas C, Urman B. Dual renin-angiotensin blockade and total embryo cryopreservation is not a risk-free strategy in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(3):531-6.
- Manno M, Tomei F. Renin-angiotensin system activation during severe OHSS: cause or effect? *Fertil Steril*. 2008;89(2):488.
- Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology*. 2006;147(11):5400-11.
- Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(6):751-5.
- Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;82(4):841-6.
- Nargund G, Hutchison L, Scaramuzzi R, Campbell S. Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(6):682-5.
- European Recombinant LH Study Group. Human recombinant 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 multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2607-18.
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):640-9.
- Bodri D, Guillen JJ, Galindo A, Mataro D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril*. 2009;91(2):365-71.
- Galindo A, Bodri D, Guillen JJ, Colodron M, Vernaev V, Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(1):60-6.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008;89(1):84-91.
- Manzanares MA, Gómez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries does not cause ovarian hyperstimulation syndrome despite very high estradiol levels. *Fertil Steril*. 2009. [Epub ahead of print]
- Suikkari AM. In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(3):242-8.
- Son WY, Chung JT, Chian RC, Herrero B, Demirtas E, Elizur S, et al. A 38 h interval between hCG priming and oocyte retrieval increases in vivo and in vitro oocyte maturation rate in programmed IVF cycles. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2010-6.