

SÍNDROME DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SYNDROME OF OVARIAN HYPERSTIMULATION: A LITERATURE REVIEW

SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Antonio de Jesus Lima¹
Thaís Guimarães Pacheco²
Isadora Leal Galvão Navarro e Melo³
Gabriela Leal Galvão Navarro e Melo⁴
Georgia Ribeiro Carvalho⁵

RESUMO: Esse artigo buscou fornecer uma análise abrangente da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), abordando suas formas de apresentação, prevalência, fisiopatologia e estratégias atuais de manejo. Esta revisão narrativa de literatura foi conduzida utilizando artigos disponíveis na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram "Ovarian Hyperstimulation Syndrome", "Clinical Diagnosis" e "Therapeutics". Foram selecionados 9 artigos que fornecem informações pertinentes sobre a SHO, suas formas de apresentação, fisiopatologia, prevalência e estratégias de manejo. Os principais fatores de risco identificados incluem idade jovem, baixo peso corporal, síndrome dos ovários policísticos (SOP), altos níveis de estradiol, e etnia, com mulheres afro-americanas apresentando maior risco. A revisão conclui que, apesar dos avanços no entendimento e tratamento da SHO, ainda existem desafios significativos. Futuras pesquisas devem focar na padronização dos critérios diagnósticos e nas estratégias de manejo da SHO, além de investigar as diferenças étnicas na incidência da síndrome para desenvolver abordagens de tratamento mais personalizadas.

2966

Palavras-chave: Síndrome de Hiperestimulação Ovariana. Diagnóstico Clínico. Terapêutica.

ABSTRACT: This article aimed to provide a comprehensive analysis of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), addressing its forms of presentation, prevalence, pathophysiology, and current management strategies. This narrative literature review was conducted using articles available in the PubMed database and published in the last 10 years. The descriptors used were "Ovarian Hyperstimulation Syndrome," "Clinical Diagnosis," and "Therapeutics." Nine articles were selected that provide pertinent information about OHSS, its forms of presentation, pathophysiology, prevalence, and management strategies. The main identified risk factors include young age, low body weight, polycystic ovary syndrome (PCOS), high estradiol levels, and ethnicity, with African American women at higher risk. The review concludes that despite advances in the understanding and treatment of OHSS, significant challenges remain. Future research should focus on standardizing diagnostic criteria and management strategies for OHSS, as well as investigating ethnic differences in the incidence of the syndrome to develop more personalized treatment approaches.

Keywords: Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Clinical Diagnosis. Therapeutics.

¹ Discente de medicina. Faculdade Santa Marcelina-FASM.

² Discente de medicina. Universidade Professor Edson Antônio Velano-UNIFENAS.

³ Discente de medicina. Universidade Professor Edson Antônio Velano-UNIFENAS.

⁴ Discente de medicina. Universidade Professor Edson Antônio Velano-UNIFENAS.

⁵ Discente de medicina. Universidade Professor Edson Antônio Velano-UNIFENAS.

RESUMEN: Este artículo buscó proporcionar un análisis exhaustivo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), abordando sus formas de presentación, prevalencia, fisiopatología y estrategias actuales de manejo. Esta revisión narrativa de la literatura se realizó utilizando artículos disponibles en la base de datos PubMed y publicados en los últimos 10 años. Los descriptores utilizados fueron "Ovarian Hyperstimulation Syndrome", "Clinical Diagnosis" y "Therapeutics". Se seleccionaron 9 artículos que proporcionan información pertinente sobre el SHO, sus formas de presentación, fisiopatología, prevalencia y estrategias de manejo. Los principales factores de riesgo identificados incluyen edad joven, bajo peso corporal, síndrome de ovario poliquístico (SOP), niveles altos de estradiol y etnia, siendo las mujeres afroamericanas las que presentan mayor riesgo. La revisión concluye que, a pesar de los avances en la comprensión y tratamiento del SHO, aún existen desafíos significativos. Las investigaciones futuras deben centrarse en la estandarización de los criterios diagnósticos y las estrategias de manejo del SHO, además de investigar las diferencias étnicas en la incidencia del síndrome para desarrollar enfoques de tratamiento más personalizados.

Palabras clave: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Diagnóstico Clínico. Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) é uma das complicações iatrogênicas mais relevantes a curto prazo da estimulação ovariana medicamentosa. Seus sintomas podem variar de um leve desconforto abdominal a complicações graves e raras, como insuficiência renal, tromboembolismo e síndrome do desconforto respiratório, que podem levar a quadros potencialmente fatais se não forem adequadamente reconhecidos e manejados. (White DA, et al., 2024)

A SHO pode se manifestar de duas formas distintas: a forma precoce, com sintomas que surgem até 9 dias após a administração do hormônio hCG, e a forma tardia, com sintomas aparecendo 10 dias ou mais após a injeção de hCG, devido à liberação contínua do hormônio pelo trofoblasto (El-Khayat W, et al., 2015).

A maioria dos casos graves de SHO ocorre após técnicas de reprodução assistida, e a incidência varia conforme os diferentes sistemas de classificação. Estudos mostram que cerca de 33% dos ciclos de fertilização in vitro estão associados a manifestações leves da síndrome, enquanto as formas mais graves são observadas em aproximadamente 2% a 6% dos ciclos de fertilização in vitro (Fatemi HM, et al., 2014).

Embora a fisiopatologia da SHO não seja completamente compreendida, acredita-se que uma combinação de fatores, como predisposição genética, hiperestimulação ovariana e, principalmente, a presença de gonadotrofina coriônica humana (hCG), desencadeie uma série de eventos que aumentam a produção e atividade de substâncias vasoativas. O hCG desempenha um papel crucial no desenvolvimento da síndrome, sendo que formas graves ocorrem apenas em ciclos com hCG exógeno (para indução da ovulação ou suporte na fase lútea) ou com hCG

endógeno proveniente da gravidez. A síndrome está associada a dois fatores principais: crescimento folicular múltiplo e extensa luteinização dos folículos. Ela ocorre exclusivamente após a ovulação e resulta em uma grande produção de fatores vasoativos, como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), interleucinas e angiotensina, durante a formação dos múltiplos corpos lúteos. Esse desequilíbrio leva a um aumento da permeabilidade vascular nas superfícies mesoteliais, causando vazamento de fluidos, que é a principal base fisiológica dos sintomas clínicos da SHO (Taratzi TB, et al., 2017).

Atualmente, diversos protocolos modificados são utilizados para reduzir a taxa de ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana, como o protocolo com antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, o gatilho com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, programas de “congelamento total” e o método de coasting (suspensão de gonadotrofinas). Além disso, a administração de medicamentos, como metformina, citrato de clomifeno, cabergolina, fator de crescimento endotelial vascular, albumina, progesterona e letrozole, entre outros, também é uma estratégia para diminuir a incidência da síndrome (Fang L, et al., 2021).

Nesse sentido, o objetivo desta revisão é fornecer uma análise abrangente da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), abordando suas formas de apresentação, prevalência, fisiopatologia e estratégias atuais de manejo. Esta revisão visa consolidar o conhecimento existente sobre a SHO, destacando os fatores que contribuem para seu desenvolvimento, as manifestações clínicas associadas e as abordagens preventivas e terapêuticas mais eficazes. O intuito é oferecer uma visão detalhada e atualizada para profissionais de saúde, facilitando o reconhecimento precoce e o tratamento adequado da síndrome, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos para pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida.

MÉTODOS

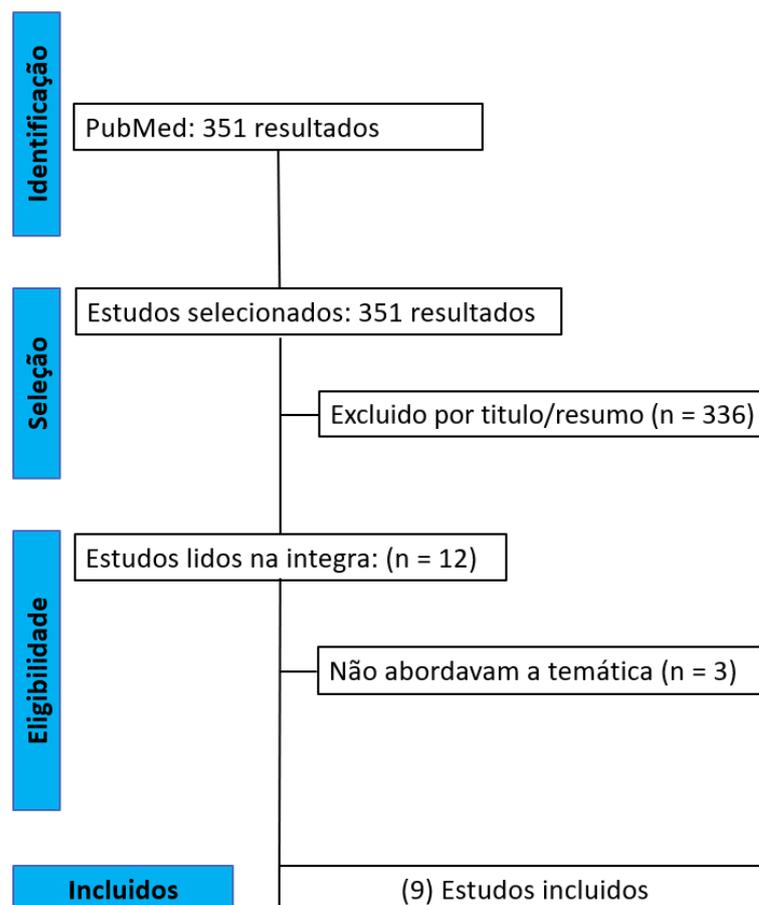
Esta revisão narrativa de literatura foi conduzida com critérios de inclusão de artigos a despeito da Síndrome da hiperestimulação ovariana, publicados integralmente, disponibilizados gratuitamente na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e língua inglesa. Critérios de exclusão são estudos com animais, pacientes portadores de outras comorbidades, não gratuitos e não relacionamento com o tema. Os descritores utilizados para a busca foram “Ovarian Hyperstimulation Syndrome”, “Clinical Diagnosis” e “Therapeutics”, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A pesquisa foi restrita a artigos publicados nos

últimos 10 anos, com o objetivo de garantir uma abordagem atualizada sobre a síndrome de hiperestimulação ovariana.

Nos meses de maio e junho de 2024, os autores realizaram a busca e a seleção dos artigos. A busca geral realizada no PubMed resultou em 351 artigos. Os títulos e resumos dos artigos foram revisados para identificar aqueles que eram relevantes para o tema. Nesta triagem, foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, como os que abordavam temas não diretamente relacionados à síndrome.

Como resultado desse processo, no final foram selecionados 9 artigos que forneciam informações pertinentes sobre a síndrome de hiperestimulação ovariana, suas formas de apresentação, fisiopatologia, prevalência e estratégias de manejo. Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

Figura 1: Artigos encontrados no PubMed



Fonte: Lima, AJ, et al.,2024

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) pode resultar em consequências extremamente graves e até fatais. Dado o crescente número de ciclos de fertilização in vitro (FIV) realizados globalmente, é pertinente mencionar que dados de estudos conduzidos nos Países Baixos e no Reino Unido indicam uma taxa de mortalidade materna associada à SHO de três óbitos para cada 100.000 ciclos de FIV realizados. (Fatemi HM, et al., 2014)

Os fatores que aumentam o risco de desenvolver síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) incluem ser jovem (menos de 30 anos), ter baixo peso corporal, síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou uma alta contagem basal de folículos antrais. Além disso, níveis elevados ou rapidamente crescentes de estradiol sérico durante a estimulação ovariana, histórico de resposta elevada a gonadotrofinas (como uma hiper-resposta anterior ou SHO), presença de muitos pequenos folículos (8–12 mm) durante a estimulação ovariana, uso de hCG em vez de progesterona para suporte da fase lútea após a fertilização in vitro (FIV), recuperação de um grande número de oócitos (mais de 20), gravidez precoce e altas concentrações basais de hormônio anti-Mülleriano (AMH) são fatores de risco. Por fim, a etnia também desempenha um papel importante, já que mulheres afro-americanas submetidas à FIV apresentam um risco maior de desenvolver SHO em comparação com mulheres hispânicas ou caucasianas. (Humaidan P, et al., 2016)

2970

Em situações raras, a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) pode surgir espontaneamente em mulheres, tanto grávidas quanto não grávidas, que não passaram por estimulação ovariana. Esse fenômeno é conhecido como SHO espontânea (sOHSS), e sua incidência varia de 0,2% a 1,2%. (Liang X, et al., 2022)

A patogênese da SHO espontânea (sOHSS) ainda não é totalmente esclarecida. Estudos identificaram cinco tipos de mutação heterozigótica ativadora do receptor de FSH (FSHR) associadas ao desenvolvimento de sOHSS. Três possíveis vias de manifestação clínica foram propostas para essas mutações: tipo I está associado à recorrência de sOHSS em pacientes com níveis normais ou baixos de β HCG. A mutação faz com que o FSHR se ligue a FSH, LH, HCG e TSH, resultando em hipersensibilidade ao HCG e desencadeando a sOHSS. Tipo II, o mais comum, presente em condições com altos níveis de β HCG, como mola hidatiforme e gestações múltiplas. Altas concentrações de β HCG aumentam a fosforilação do VEGF, levando ao acúmulo de fluidos e agravando a condição. Tipo III ocorre em casos de hipotireoidismo com

altos níveis de TSH. O TSH elevado estimula os ovários, afetando a formação de folículos e a secreção de estrogênio via FSHR. Esta condição melhora com o tratamento com levotiroxina. (Liang X, et al., 2022; Hajizadeh N, et al., 2023)

A SHO evolui com diferentes sinais e sintomas conforme a gravidade. A forma leve se manifesta principalmente por distensão abdominal e dor abdominal leve. O tamanho dos ovários geralmente é inferior a 8 cm. Quando a SHO é moderada, os sinais incluem acúmulo de fluidos no abdômen, confirmado por ultrassonografia, acompanhado de dor abdominal moderada e aumento do tamanho ovariano, que tipicamente varia entre 8 e 12 cm. Náuseas podem ocorrer, com ou sem vômito. Para confirmar essa forma de SHO, pode ser necessário um julgamento clínico adicional. Na SHO severa, há a presença de acúmulo de fluidos no abdômen, identificado clinicamente por ascite e confirmado por ultrassonografia, possivelmente com hidrotorax. Os sinais distintivos incluem baixa produção de urina (oligúria), com menos de 300 mL por dia ou menos de 30 mL por hora, hematócrito superior a 0,45 (confirmado por exame completo de sangue) e tamanho ovariano superior a 12 cm. Por fim, a SHO crítica é caracterizada por ascite clinicamente evidente, que pode ser tensa ou acompanhada de grande hidrotorax. Outras características incluem hematócrito superior a 0,55 (confirmado por exame completo de sangue), contagem de leucócitos superior a 25.000/mL (confirmado por exame completo de sangue), anúria (menos de 100 mL de urina por dia) e a presença de tromboembolismo. (White DA, et al., 2024)

Na prática clínica, o acompanhamento de pacientes que possuem fatores de risco é essencial, porque caso a condição atinja um estágio severo e necessite de internação hospitalar e intervenções essa seja realizada em momento oportuno. A abordagem no ambiente hospitalar frequentemente inclui a drenagem do fluido ascítico (paracentese), o que pode resultar em uma melhoria significativa na condição do paciente, refletindo na normalização do fluxo sanguíneo renal, aumento da produção urinária e reversão das anormalidades hematológicas. No entanto, complicações como tromboembolismo venoso podem acarretar sequelações a longo prazo, persistindo além do período gestacional. (White DA, et al., 2024)

Até o presente momento, não há um consenso universal sobre a definição de recuperação da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). Pesquisas anteriores sugerem que a alta hospitalar dos pacientes era considerada apropriada quando o hematócrito matinal era inferior a 40% e não havia sintomas clínicos relevantes, como distensão abdominal, dor abdominal ou dificuldade respiratória. Além disso, a recuperação era confirmada por ultrassonografia que

mostrava pouca ou nenhuma efusão pleural ou abdominal, e por normalização das anormalidades bioquímicas. (Huang K, et al., 2022)

O quadro de SHO é considerado potencialmente fatal caso não haja a detecção e manejo de formas adequadas. De maneira imperativa, o profissional da saúde deve estar atento a fatores de risco, sinais e sintomas e possíveis formas de manejo da condição. Ademais, é válido afirmar que conforme a busca e a realização de FIV aumenta, possivelmente é esperado que a incidência da SHO aumente, no entanto, investigações mais aprofundadas devem transcorrer nesse período.

Os achados destes estudos são consistentes com a literatura existente, que também identifica a idade jovem, a SOP e altos níveis de estradiol como fatores de risco significativos para a SHO. A associação entre etnia e risco de SHO é um aspecto relativamente novo que merece mais investigação. A literatura também apoia o uso de intervenções como a paracentese para o manejo de casos severos.

É importante destacar que as principais limitações dos estudos incluem a variabilidade nos critérios diagnósticos de SHO e nas práticas de manejo entre diferentes centros de FIV, o que pode afetar a generalização dos resultados. Além disso, a natureza retrospectiva de alguns estudos pode introduzir vieses de seleção e informação.

Futuras pesquisas devem focar na padronização dos critérios diagnósticos e nas estratégias de manejo da SHO. Estudos prospectivos multicêntricos são necessários para validar os fatores de risco identificados e avaliar a eficácia de intervenções preventivas e terapêuticas. Além disso, a investigação das diferenças étnicas na incidência de SHO pode fornecer insights importantes para o desenvolvimento de abordagens de tratamento mais personalizadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) permanece como uma das complicações mais graves e desafiadoras associadas à estimulação ovariana, com potencial para consequências severas e até fatais. O crescente número de ciclos de fertilização in vitro (FIV) globalmente acentua a relevância deste tema, destacando a necessidade urgente de estratégias eficazes para prevenção e manejo da SHO.

Os fatores de risco identificados, incluindo características demográficas, condições clínicas específicas e aspectos genéticos, fornecem uma base sólida para a personalização das abordagens de tratamento. A identificação de mulheres em maior risco, com base em parâmetros

como idade, peso corporal, histórico de resposta a gonadotrofinas, e características étnicas, é crucial para implementar medidas preventivas e de monitoramento adequadas.

A compreensão dos diferentes tipos de SHO e suas possíveis vias patológicas adiciona uma dimensão complexa ao manejo da síndrome, ressaltando a importância da pesquisa contínua para elucidar os mecanismos subjacentes e aprimorar as estratégias terapêuticas. A classificação dos sinais e sintomas de acordo com a gravidade é essencial para uma abordagem clínica eficaz, e o manejo adequado, incluindo a drenagem de fluido ascítico, pode levar a melhorias significativas no estado do paciente. Além de que o estudo denota uma necessidade de maiores estudos para consolidar critérios de alta para ofertar o melhor cuidado a paciente.

Em síntese, a revisão da literatura revela que, embora avanços tenham sido feitos na compreensão e tratamento da SHO, ainda existem desafios significativos. A necessidade de estratégias de prevenção mais eficazes e a importância de um acompanhamento rigoroso não podem ser subestimadas. A contínua investigação e refinamento das práticas clínicas são imperativos para minimizar os riscos associados à SHO e garantir melhores desfechos para as pacientes submetidas a tratamentos de reprodução assistida.

REFERÊNCIAS

- El-Khayat W, et al. Calcium infusion for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):101-5.
- Fang L, et al. Prednisone combined with letrozole reduced risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women undergoing long-term gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Ann Palliat Med.* 2021 Aug;10(8):8837-8847.
- Fatemi HM, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and "freeze-all" approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):1008-11.
- Hajizadeh N, et al. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger and freeze-all strategy in GnRH antagonist protocol; case report and literature review. *JBRA Assist Reprod.* 2023 Jun 22;27(2):325-327.
- Huang K, et al. Predictive Factors for Recovery Time in Conceived Women Suffering From Moderate to Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 15;13:870008.
- Humaidan P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod.* 2016 Sep;31(9):1997-2004.
- Liang X, et al. A case report of spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and the long-term management of the endocrine disorder. *Ann Transl Med.* 2022 Mar;10(6):384.

Tarlatzi TB, et al. What is the best predictor of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF? A cohort study. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Oct;34(10):1341-1351.

White DA, et al. Outpatient paracentesis for the management of ovarian hyperstimulation syndrome: study protocol for the STOP-OHSS randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2024 Jan 22;14(1):e076434.