ANA LUCIA ROCHA BELTRAME DE MELLO

**Efeitos da bromocriptina na prevenção da síndrome
do hiperestímulo ovariano precoce em mulheres de
alto risco submetidas a fertilização *in vitro***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Edmund Chada Baracat

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mello, Ana Lucia Rocha Beltrame de

Efeitos da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano precoce em mulheres de alto risco submetidas a fertilização *in vitro* / Ana Lucia Rocha Beltrame de Mello. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Edmund Chada Baracat.

Descritores: 1.Síndrome de hiperestimulação ovariana 2.Fator de crescimento endotelial vascular 3.Bromocriptina 4.Fertilização *in vitro*

USP/FM/SBD-326/09

Dedicatória

Dedico este trabalho

*Aos meus pais **Edgar** e **Suely** pelo amor incondicional e pelos ensinamentos que formaram os alicerces de minha história*

*Ao meu marido **Fred**, pelo estímulo constante de acreditar nos meus sonhos*

*Aos meus filhos queridos **Rafael** e **Guilherme**, por me ensinarem diariamente as prioridades da vida.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. *Edmund Chada Baracat*, pela dedicação, disponibilidade e apoio na realização deste trabalho, contribuindo decisivamente com a qualidade do mesmo.

Ao Dr. *Paulo Cesar Serafini*, idealizador desta pesquisa, agradeço a oportunidade de ter estado ao seu lado durante meus primeiros anos de prática de reprodução assistida, tendo sido fundamental em minha formação.

Ao Dr. *Eduardo Leme Alves da Motta*, pelos competentes ensinamentos transmitidos e pela colaboração marcante na execução deste trabalho.

Aos doutores *Eduardo Amaro* e *Antônio Amaro*, diretores do Hospital e Maternidade Santa Joana, pelo apoio na realização desta pesquisa.

Ao Dr. *Wanderley Marques Bernardo*, pelas suas valorosas sugestões e ensinamentos na elaboração desta tese.

Ao Dr. *Vamberto Maia Filho* pelo companheirismo, empenho e fundamental colaboração na coleta de dados deste trabalho.

À enfermeira *Andrea Pereira* pela importante contribuição na organização e execução desta pesquisa.

À Dra. *Flávia Fairbanks Marino* pela amizade e apoio na realização desta tese.

Às embriologistas *Elizabeth Nani* e *Gabriela Ricci* pelo processamento cuidadoso das amostras das pacientes.

Ao Prof. Dr. *Antônio Carlos Seguro* pela sua disponibilidade, atenção e orientação nos aspectos relacionados à função renal das pacientes.

Ao Dr. *Carlos Roberto Izzo* pelas valiosas considerações, conselhos e estímulo nesta minha formação de mestrado.

Ao Laboratório Salomão e Zoppi pela disponibilidade e prontidão em realizar as análises laboratoriais desta pesquisa.

Á *Claudia Vieira* pela ajuda, gentileza e disponibilidade na formatação deste trabalho.

A todas as pacientes que se submeteram a esta pesquisa contribuindo significativamente com a ciência.

Sumário

Lista de Símbolos

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO	
1.1.	Manifestações clínicas.....	1
1.2.	Fatores de risco.....	3
1.3.	Etiologia.....	4
1.4.	Prevenção.....	6
2.	OBJETIVOS	
2.1.	Objetivo geral.....	11
2.2.	Objetivos específicos.....	11
3.	PACIENTES E MÉTODOS	
3.1.	Pacientes.....	12
3.1.1.	Critérios de Inclusão.....	12
3.1.2.	Critérios de Exclusão.....	13
3.2.	Protocolo de estimulação ovariana.....	14
3.3.	Tipo de estudo e randomização.....	15
3.4.	Avaliação das pacientes.....	16
3.4.1.	Processamento do sangue.....	17
3.4.2.	Dosagem de VEGF.....	18
3.5.	Caracterização da amostra.....	19
3.6.	Método estatístico.....	21

4.	RESULTADOS	
4.1.	Parâmetros hematológicos e bioquímicos.....	23
4.2.	Função renal.....	33
4.3.	Nível sérico de VEGF.....	38
4.4.	Presença de ascite e critérios de gravidade.....	39
5.	DISCUSSÃO	41
6.	CONCLUSÕES	45
7.	ANEXOS	46
8.	REFERÊNCIAS	52

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de Símbolos

μL	microlítro
<	menor que
>	maior que
$\geq$	maior ou igual que
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
cm	centímetro
cm^3	centímetro cúbico
D.P.	desvio padrão
dl	decilitro
g/dl	grama por decilítro
h	hora
mEq	miliequivalente
mEq/L/24h	miliequivalente por litro em 24 horas
mg	miligrama
mg/dl	miligrama por decilitro
mg/semana	miligrama por semana
min	minuto
ml	mililitros
ml/24h	mililitro em 24 horas
ml/min	mililitro por minuto
ml/min/mm ²	mililitro por minuto por milímetro cúbico
mm	milímetro
mm ³	milímetro cúbico
nm	nanômetro

pg/ml	picograma por mililitro
RPM	rotação por minuto
U/mL	unidade por mililitros
UI	Unidades Internacionais

Lista de Siglas e Abreviaturas

A-2	Receptor dopaminérgico tipo 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSA	Bovine serum albumin
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de ética em Pesquisa
DA-1	Receptor dopaminérgico tipo 1
Dp-r2	Receptor 2 da dopamina
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRh	Hormônio liberador de gonadotrofinas
H2O2	Peróxido de hidrogênio
H2SO4	Ácido sulfúrico
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HMSJ	Hospital e Maternidade Santa Joana
INCOR	Instituto do coração
mRNA	Ácido ribonucléico mensageiro
PBS	Phosphate buffered saline
SHO	Síndrome do hiperestímulo ovariano
SU5416	Semaxanib
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR1	Receptor do fator de crescimento endotelial vascular tipo 1

VEGFR2 Receptor do fator de crescimento endotelial vascular tipo 2

β hCG Fração β da gonadotrofina coriônica humana

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características das pacientes.....	20
Tabela 2	Nível sérico de hemoglobina, por grupo e tempo.....	24
Tabela 3	Nível sérico de hematócrito, por grupo e tempo.....	25
Tabela 4	Nível sérico de plaquetas, por grupo e tempo.....	26
Tabela 5	Nível sérico de creatinina, por grupo e tempo.....	27
Tabela 6	Nível sérico de sódio, por grupo e tempo.....	28
Tabela 7	Nível sérico de potássio, por grupo e tempo.....	29
Tabela 8	Nível sérico de leucócitos, por grupo e tempo.....	30
Tabela 9	Nível sérico de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), por grupo e tempo.....	31
Tabela 10	Nível sérico de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), por grupo e tempo.....	32
Tabela 11	Nível sérico de uréia, por grupo e tempo.....	34
Tabela 12	Clearance de creatinina, por grupo e tempo.....	35
Tabela 13	Volume urinário em 24 hs, por grupo e tempo.....	36
Tabela 14	Concentração de sódio urinário, por grupo e tempo.	37
Tabela 15	Nível sérico de VEGF, por grupo e tempo.....	39
Tabela 16	Presença de ascite sete dias após a ministração do hCG (D2).....	40

Resumo

Beltrame, ALR. *Efeitos da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano precoce em mulheres de alto risco submetidas a fertilização in vitro* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009, 60 p.

Objetivo: Avaliar o uso da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano (SHO) precoce moderada ou grave em mulheres de alto risco submetidas a fertilização *in vitro*. **Pacientes e Métodos:** Estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado, foi realizado entre fevereiro de 2006 e novembro de 2007 no Centro de Reprodução Humana da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na Huntington Centro de Medicina Reprodutiva e no Centro de Reprodução Humana do Hospital e Maternidade Santa Joana. Foram estudadas 28 mulheres entre 20 e 39 anos de alto risco para desenvolver a SHO (presença de 20 folículos ou mais ao ultrassom transvaginal no dia anterior à administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG); níveis séricos de estradiol no dia da administração do hCG ou previamente a esta data iguais ou maiores que 3000 pg/ml e/ou aumento significativo ovariano bilateral). Foram divididas randomicamente, em dois grupos: A (n=17) e B (n=11), que receberam, respectivamente, um comprimido diário de ácido fólico (2,0 mg) e de bromocriptina (2,5 mg), por

via oral, durante 14 dias, com início no dia da administração de hCG. As pacientes foram avaliadas no dia da administração do hCG (D1) e sete dias após (D2), quando foram realizados : ultrassom abdominal para verificar a presença de ascite; coleta de sangue para dosagens séricas de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, uréia, creatinina, TGO, TGP e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e coleta de urina de 24 h para determinação de clearance de creatinina e concentração urinária de sódio. **Resultados:** Da série total (28 pacientes) que concluíram todo o estudo, 14 apresentaram ascite em D2, das quais 10 pertenciam ao grupo A (58,8%) e 4 (36,4%) ao grupo B ($p=0,246$). Destas 14 pacientes, 7 preencheram os critérios de gravidade, sendo que 6 pertenciam ao grupo A e, somente uma, ao grupo B. Observou-se aumento dos valores médios de VEGF no Grupo A (134,93 pg/ml) em D2, enquanto no Grupo B, houve diminuição (119,11pg/ml) ($p=0,462$). **Conclusões:** A bromocriptina não preveniu a SHO precoce moderada ou grave em pacientes de alto risco submetidas a fertilização *in vitro*, no entanto, houve diminuição da quantidade de líquido intraperitoneal e dos níveis séricos de VEGF.

Descritores: Síndrome da hiperestimulação ovariana, Fator de crescimento endotelial vascular, Bromocriptina, Fertilização *in vitro*

Summary

Beltrame, ALR. *Effects of bromocriptine in the prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in high risk women submitted to in vitro fertilization* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009, 60 p.

Objective: To evaluate the effect of bromocriptine for the prevention of either early moderate or severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in high risk women submitted to in vitro fertilization. **Patients and Methods:** A double-blind, prospective, randomized study was carried out between February 2006 and November 2007 at the Human Reproduction Center, Department of Gynecology, Teaching Hospital of the School of Medicine, University of São Paulo, at the Huntington Center of Reproductive Medicine and at the Human Reproduction Center of Santa Joana Hospital and Maternity Home. Twenty-eight women between 20 and 39 years of age, considered high risk for the development of OHSS (presence of ≥ 20 follicles at transvaginal ultrasonography on the day prior to human chorionic gonadotrophin [hCG] administration; serum estradiol levels ≥ 3000 pg/ml prior to or on the day of hCG administration and/or a significant bilateral increase in ovarian diameter), were included. The participants were randomly allocated to one of two groups. Women in group A (n=17) took a 2.0 mg

tablet of folic acid and women in group B (n=11) took a 2.5 mg tablet of bromocriptine. Both treatments were taken orally daily for 14 days beginning on the day of hCG administration. Patients were evaluated on the day of hCG administration (D1) and seven days later (D2) at which time the following tests were performed: abdominal ultrasonography to detect the presence of ascites; blood sampling for the assessment of hemoglobin, hematocrit, leukocytes, platelets, urea, creatinine, SGOT, SGPT and vascular endothelial growth factor (VEGF). In addition, a 24-hour urine sample was collected to determine creatinine clearance and urinary sodium concentration. **Results:** All patients concluded the study. Fourteen had ascites at D2, 10 in group A (58.8%) and 4 (36.4%) in group B (p=0.246). Of these 14 patients, 7 fulfilled the criteria for severe OHSS, 6 in group A and 1 in group B. An increase was identified in mean VEGF values in group A (134.93 pg/ml) at D2, while a reduction was found in group B (119.11 pg/ml) (p=0.462). **Conclusions:** Bromocriptine did neither prevent early moderate nor severe OHSS in high risk patients submitted to in vitro fertilization; however, a reduction occurred in the intraperitoneal fluid volume and in serum VEGF levels.

Keywords: Ovarian hyperstimulation syndrome, vascular endothelial growth factor, Bromocriptin, Fertilization *in vitro*

1. Introdução

A síndrome do hiperestímulo ovariano (SHO) representa uma resposta exacerbada à indução da ovulação que ocorre, habitualmente, após a administração exógena da gonadotrofina coriônica humana (hCG) para maturação folicular final, nos tratamentos de reprodução assistida (ASRM, 2008).

Na maioria das vezes, a síndrome ocorre com a indução medicamentosa da ovulação, no entanto, pode estar associada a outras condições, como por exemplo, adenoma secretor de gonadotrofina, hipotireoidismo primário, síndrome dos ovários policísticos e gestações múltiplas ou molares.

A incidência da SHO tem aumentado com a expansão das técnicas de reprodução assistida, variando de 0,6% a 14%, sendo que 0,5% a 5% destas pacientes desenvolvem sua forma grave (Alvarez et al., 2007).

1.1. Manifestações clínicas

A SHO pode ser classificada em relação ao seu momento de aparecimento em: 1) SHO precoce, que geralmente se apresenta três a sete dias após a administração do hCG, como efeito agudo desta medicação; 2)

SHO tardia, induzida pelo hCG endógeno do trofoblasto, aparecendo 12 a 17 dias após a administração do hCG (Carizza et al, 2008).

A SHO também apresenta diferentes graus de severidade de acordo com sua apresentação clínica e achados laboratoriais. Desse modo, ao longo dos anos, diversas classificações foram propostas, procurando contemplar seu amplo espectro de sinais e sintomas. Assim, é tradicionalmente classificada em leve, moderada ou grave (Rabau et al., 1967; Schenker e Weinstein, 1978; Golan et al., 1989; Navot et al., 1992; Rizk e Alboughar, 1999). A forma leve é caracterizada pelo aumento ovariano e pela presença de sintomas leves, como desconforto abdominal e náuseas, podendo cursar também com vômitos e diarreia. A forma moderada apresenta evidência ultrassonográfica de ascite causada pelo extravasamento de líquido para o terceiro espaço em decorrência do aumento da permeabilidade vascular. A forma grave, além da ascite e/ou hidrotórax, apresenta um dos seguintes critérios: 1) hemoconcentração (hemoglobina $\geq 15\text{g/dl}$, hematócrito $\geq 45\%$ ou leucócitos $\geq 20.000/\text{mm}^3$); 2) alteração da coagulação; 3) diminuição da função ou da perfusão renal (fluxo urinário $< 600\text{ ml}/24\text{hs}$; creatinina $> 1,0\text{mg/dl}$, clearance de creatinina $\leq 50\text{ml/min}$) ou 4) disfunção hepática, definida quando as transaminases (TGO ou TGP) estiverem maiores do que 40U/ml (Golan et al., 1989; Bellver et al., 2003; Alvarez et al., 2007).

Nas formas mais graves, com risco de vida, a falência renal e a perfusão reduzida de outros órgãos vitais, como cérebro e coração, pode levar a coma e, em casos extremos, à morte.

1.2. Fatores de risco

A SHO é mais freqüente em mulheres jovens (<35 anos), com baixo índice de massa corpórea, portadoras de síndrome dos ovários policísticos ou que apresentem 10 ou mais folículos antrais previamente à estimulação ovariana.

Também são consideradas pacientes de risco, mulheres com história prévia de SHO e aquelas que apresentem altos níveis séricos de estradiol e grande número de folículos pequenos e intermediários como resposta a estimulação ovariana (Navot et al., 1992; Delvigne et al., 1993; Schenker, 1993).

Atualmente, estudos têm sido realizados com a finalidade de determinar outras variáveis que possam contribuir para identificar as pacientes de risco. Dentre elas, destacam-se o hormônio anti-mülleriano, cujos níveis basais elevados têm sido associado com o desenvolvimento da SHO, e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que se mostrou elevado no plasma, no fluido peritoneal e no líquido folicular das pacientes com SHO, correlacionando-se diretamente com sua evolução clínica (Krasnow et al., 1996; Abramov et al., 1997; Agrawal et al., 1999; Lee et al., 2008).

Algumas outras associações foram verificadas, como maior incidência do tipo sanguíneo A e de processos alérgicos nestas pacientes, sugerindo este último, que mecanismos imunológicos possam estar envolvidos no seu desenvolvimento (Enskog et al., 1999; Binder et al., 2008).

Apesar dos fatores de risco supracitados ainda não existe um teste adequado ou uma associação de variáveis capaz de prever de uma maneira confiável quais pacientes irão desenvolver a SHO.

1.3. Etiologia

A etiologia da SHO ainda é indeterminada, sendo aceito que o hCG, tanto exógeno, quanto endógeno (no caso de uma gravidez) seja o fator precipitador desta síndrome. O mecanismo pelo qual o hCG aumenta a permeabilidade vascular induzindo a ascite e outras complicações ainda não está totalmente elucidado. Certas substâncias vasoativas como fator de necrose tumoral, interleucinas e sistema renina-angiotensina- aldosterona têm sido associadas com a SHO, mas atualmente considera-se o VEGF como elemento fundamental na fisiopatologia desta síndrome (Enskog et al., 2001).

O VEGF é uma glicoproteína vasoativa com a propriedade de aumentar a permeabilidade dos vasos, a proliferação celular do endotélio e da angiogênese *in vivo* (Pau et al., 2006). Em humanos cinco tipos

diferentes de VEGF mRNA foram detectados: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 e VEGF206, sendo que, as isoformas VEGF121 e VEGF165, também chamadas de VEGF A, são produzidas pelo ovário (Neufeld et al., 1999; Gómez et al., 2002).

Os receptores do VEGF fazem parte do grupo das tirosina-quinase. Os dois principais são o VEGFR-1(Flt-1) e VEGFR-2(Flk1/KDR) (De Vries et al., 1992 ; Shalaby et al., 1995). Estes receptores estão presentes principalmente no endotélio, mas é possível identificá-los também nos folículos ovarianos (Gómez et al., 2003). Quando ligados ao VEGF A ocorre a fosforilação do seu domínio intracelular estimulando o desenvolvimento de novos vasos e a hiperpermeabilidade vascular (McClure et al., 1994; Guo et al., 1995).

A administração de hCG é um dos fatores que aumentam a produção de VEGF pelas células luteinizadas da granulosa, principalmente em mulheres com risco de desenvolver a SHO (Wang et al., 2002). Desta forma, a atenção tem sido focada na expressão do VEGF e seus receptores durante o processo de estimulação ovariana, em como as gonadotrofinas e o hCG podem afetá-la e na associação entre suas mudanças e a exacerbação dos sinais clínicos da SHO.

1.4 Prevenção

Embora a criopreservação de embriões seja uma alternativa na prevenção da SHO induzida pela gestação, ela não pode evitar a SHO precoce, induzida pela administração do hCG. Inúmeras medidas foram propostas a fim de se prevenir a moléstia, mas nenhuma delas demonstrou consistência em impedir a forma grave (Rizk e Smitz, 1992; Tan et al., 1992; Shoham et al., 1994; Sher et al., 1995; Engmann et al., 2008; Giles et al., 2008).

Dentre elas destacam-se:

- Cancelamento do ciclo: pode eliminar o risco de desenvolvimento da SHO, mas, ao mesmo tempo, também elimina a chance de gravidez naquele ciclo, podendo causar um grande impacto psicológico e financeiro ao casal (Forman et al., 1991);

- “Coasting”: consiste na interrupção da administração de gonadotrofinas, postergando a administração do hCG até queda dos níveis séricos de estradiol (Sher et al., 1995). Esta conduta determina a apoptose das células da granulosa, reduzindo o número de folículos pequenos, com conseqüente diminuição da concentração de estradiol e de mediadores vasoativos. No entanto, a sua repercussão nos resultados da fertilização *in vitro* ainda é tema controverso, não havendo um consenso em relação à redução do número e qualidade dos óvulos coletados;

- Administração endovenosa de albumina: teria a capacidade de inativar os mediadores vasoativos responsáveis pela SHO, além de manter o volume intravascular, prevenindo a hipovolemia, ascite e hemoconcentração (Shalev et al., 1995). No entanto, Doldi et al. (1999), observaram aumento da expressão gênica do VEGF nas células da granulosa quando se administrava albumina, de forma que os estudos ainda não são conclusivos em relação a esta conduta;

- Substituição do hCG por agonista de GnRh na maturação folicular final: pode ser realizada nos ciclos com antagonistas do GnRH, diminuindo a incidência de SHO, no entanto, as taxas de gestação clínica parecem ser inferiores as obtidas com o uso de hCG (Griesinger et al., 2006).

Maior número de casos de SHO foi observado após a introdução das gonadotrofinas nos protocolos de estimulação ovariana, sendo questionado recentemente se a utilização dos antagonistas do GnRH não estaria relacionada a uma possível diminuição da sua ocorrência. Al-Inany e Aboulghar em 2002, através de uma metanálise, demonstraram não haver diferença na incidência da SHO severa quando comparavam pacientes que usavam antagonistas com as que usavam agonistas do GnRH, no entanto Ragni et al., em 2005, observaram uma menor incidência desta síndrome nas pacientes que utilizaram antagonista do GnRH. São necessários mais estudos comparativos para conclusões definitivas em relação às vantagens do uso dos antagonistas do GnRH como medida preventiva no desenvolvimento da SHO.

O reconhecimento do VEGF como estímulo primário na angiogênese tem incentivado a produção de bloqueadores da sua atividade. Basu et al. em 2001 demonstraram que o neurotransmissor dopamina, após ativar seus receptores específicos, provocou a endocitose do receptor 2 de VEGF, diminuindo a permeabilidade vascular, sugerindo que a dopamina e outros agentes sinérgicos a seus receptores poderiam ter um valor na terapia anti-angiogênica. Além de sua ação inibitória junto ao receptor de VEGF, a dopamina tem ação renal modulando seu fluxo sanguíneo de acordo com sua taxa de infusão. Quando infundida em baixas doses, a dopamina aumenta o fluxo sanguíneo renal principalmente por induzir a vasodilatação, sendo esta resposta mediada principalmente pela subclasse DA-1 de receptores dopaminérgicos localizados nos próprios vasos renais e pela ocupação de receptores DA-2 localizados nos terminais nervosos pré-sinápticos simpáticos, inibindo a liberação de norepinefrina. Desta forma, a utilização da dopamina, bem como de seus agonistas, poderia ser útil na terapia desta síndrome pelo aumento do fluxo sanguíneo renal, aumento da filtração glomerular e excreção de sódio prevenindo a formação de ascite e facilitando a excreção de citocinas como o VEGF.

Gómez et al., em 2002, utilizando modelo animal, demonstraram que o uso de um composto sintético (SU5416), desenvolvido para inibir o receptor 2 de VEGF, reverteu a ação do hCG na permeabilidade vascular, sustentando o papel putativo do VEGF na síndrome do hiperestímulo ovariano e trazendo novas perspectivas no desenvolvimento de estratégias para prevenção e tratamento desta síndrome. Devido aos seus efeitos

colaterais, como tromboembolismo e vômitos e a possibilidade de interferir na implantação embrionária pela alteração da angiogênese uterina, este tipo de droga não pode ser usada no tratamento da SHO (Kuenen et al., 2003).

Em uma série de experimentos em modelo animal, foi observado que a cabergolina, um agonista dopaminérgico com alta afinidade pelo receptor 2 da dopamina (Dp-r2), inativou o receptor 2 do VEGF, prevenindo assim o aumento da permeabilidade vascular (Gómez et al., 2006). Tsunoda et al., em 2003, utilizaram uma droga precursora da dopamina (docarpamina) em mulheres com hiperestímulo ovariano observando uma melhora clínica em 86,4% das pacientes após o uso desta medicação.

Com o objetivo de testar se a cabergolina reduzia também a permeabilidade vascular em humanos prevenindo a SHO, Alvarez et al., em 2007, demonstraram a eficácia deste medicamento em reduzir a hemoconcentração e ascite em mulheres hiperestimuladas .

A bromocriptina, substância pertencente ao grupo dos alcalóides do ergot, tem também ação dopaminérgica. Bloqueia a liberação de prolactina e é utilizada em algumas afecções como: infertilidade, doença de Parkinson, acromegalia e tumores da hipófise secretores de prolactina. Sua ação se dá através do estímulo de receptores de dopamina, inibindo a secreção de prolactina, sem afetar os níveis de outros hormônios hipofisários.

Após administração oral, a bromocriptina é bem absorvida. Desde quando a bromocriptina começou a ser utilizada com a finalidade de promover a fertilidade das mulheres com hiperprolactinemia, a segurança do

seu uso durante a gestação tem sido investigada. Em 1982, Turkalj et al. revisaram os resultados de 1410 gestações de 1335 mulheres expostas à bromocriptina durante a gravidez e, em 1987, estudo semelhante foi realizado por Krupp e Monka, que usaram esta medicação no tratamento de infertilidade em 2437 mulheres.

Assim, foi constatado que o uso de bromocriptina não se associa com aumento do risco de abortamento espontâneo, gestação múltipla e malformações congênitas, não oferecendo, ao que parece, riscos fetais.

Diante destes dados e tendo em vista a escassez de estudos relacionando os efeitos da bromocriptina em pacientes com alto risco de desenvolver a SHO, propusemo-nos a realizar esta pesquisa.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar, em mulheres de alto risco submetidas à fertilização *in vitro*, o uso da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano precoce.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos da bromocriptina nos parâmetros hematológicos, bioquímicos e na função renal;
- Investigar a presença de ascite e critérios de gravidade;
- Analisar os níveis séricos de VEGF.

3. Pacientes e Métodos

3.1. Pacientes

Inicialmente, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital e Maternidade Santa Joana (CEP-HMSJ), pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (Anexos 1 e 2).

Entre fevereiro de 2006 e novembro de 2007, as mulheres submetidas a tratamento de fertilização *in vitro* da Huntington Centro de Medicina Reprodutiva, do Centro de Reprodução Humana do Hospital e Maternidade Santa Joana e do Centro de Reprodução Humana da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que apresentavam alto risco para desenvolver a SHO, em suas formas moderada ou grave, foram convidadas a participar deste estudo.

3.1.1. Critérios de Inclusão

Idade entre 20 e 39 anos; presença de 20 folículos ou mais ao ultrassom transvaginal no dia anterior à administração do hCG; níveis

séricos de estradiol no dia da administração do hCG ou previamente a esta data iguais ou maiores que 3000 pg/ml e/ou aumento significativo ovariano bilateral (ovários com diâmetro superior a 5 cm).

3.1.2. Critérios de Exclusão

- Mulheres que por quaisquer razões tivessem sua capacidade de autodeterminação reduzida ou sem a capacidade civil de dar consentimento livre esclarecido;
- Mulheres que estivessem usando bromocriptina, cabergolina ou outro fármaco para o tratamento de hiperprolactinemia, com ou sem a presença de tumores hipofisários;
- Mulheres que utilizaram bromocriptina previamente e apresentaram efeitos colaterais importantes e/ou tiveram que suspender a medicação;
- Mulheres com doenças sistêmicas que contraindicassem o uso de bromocriptina.

As pacientes receberam todas as informações pertinentes ao estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

Para o alívio sintomático e profilaxia de eventuais complicações, foram feitas recomendações, como repouso físico e sexual, aumento da ingestão hídrica e protéica e uso de analgésicos, quando necessários.

Selecionaram-se, para o estudo, 62 mulheres, das quais, 47 aceitaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. No decorrer da pesquisa, 19 delas desistiram por dificuldade em realizar todas as etapas do projeto.

3.2. Protocolo de estimulação ovariana

Foi utilizado protocolo longo de estimulação ovariana, que consistiu na dessensibilização pituitária, por meio da administração de acetato de leuprolida, na dose diária de 0,5 mg por via subcutânea, começando no 21º dia do ciclo menstrual prévio. Esta dose foi diminuída para 0,25 mg quando se iniciou a estimulação ovariana.

Para a estimulação ovariana foi utilizado FSH recombinante (Gonal F® - Laboratório Serono ou Puregon® - Laboratório Organon). A dose inicial foi individualizada de acordo com a idade da paciente e o número de folículos antrais ovarianos. Variou de 150UI a 300UI ao dia.

As pacientes foram acompanhadas com ultrassom transvaginal, sendo que a dose de gonadotrofina foi adequada segundo a resposta folicular. Para a maturação oocitária final, empregou-se hCG recombinante (Ovidrel® - Laboratório Serono), administrado, por via subcutânea, quando pelo menos dois folículos dominantes atingiram o diâmetro de 18 mm à ecografia.

Esses medicamentos, foram descontinuados no dia da aplicação do hCG. A captura dos oócitos foi realizada 36 horas após a ministração de hCG. O suporte da fase lútea foi feito com progesterona micronizada (Utrogestan®-Laboratório Farmoquímica), na dose de 800 mg por dia, iniciando-se um dia após a coleta de oócitos, mantendo-se até o dia da realização do teste de gravidez, isto é, após 12 dias da captação.

3.3. Tipo de estudo e randomização

Este estudo foi prospectivo, randomizado e duplo-cego. Após informação e obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, as pacientes foram alocadas em dois grupos, através de randomização por números aleatórios gerados por Software (Excel – Microsoft Office 2003®):

- **Grupo A** - mulheres que receberam, por 14 dias, um comprimido diário (2,0 mg) de ácido fólico, por via oral, com início no dia da administração de hCG;
- **Grupo B** - mulheres que receberam, por 14 dias, um comprimido (2,5 mg) diário de bromocriptina, por via oral, com início no dia da administração do hCG.

Por se tratar de estudo duplo-cego, apenas um profissional, sem envolvimento direto com a realização do projeto, tinha conhecimento do código de randomização. As pacientes foram alocadas, aleatoriamente, nos

grupos A e B. Este mesmo profissional identificou as medicações com a numeração de 1 a 47 (número de pacientes), tomando-se o cuidado de atribuir o medicamento à paciente seguindo a lista de randomização e não abrindo o código de randomização até o término do estudo.

As medicações foram manipuladas em farmácia especializada sob forma de minipílulas azuis idênticas, para que nem o examinador, nem a paciente identificassem os grupos estudados.

3.4. Avaliação das pacientes

Realizaram-se coletas de sangue no dia da administração do hCG (D1) e sete dias após a administração do hCG (D2). Este sangue foi processado e congelado para posterior dosagem de VEGF no Laboratório de Pleura do Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Além da dosagem de VEGF, foi realizada determinação sérica de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, uréia, creatinina, TGO e TGP. Além disso, coletou-se urina de 24 h para determinação de clearance de creatinina e concentração urinária de sódio. Estas análises foram realizadas no Laboratório Salomão e Zoppi Serviços Médicos e Participações S/A.

Efetuuou-se, também, ultrassom abdominal (realizado pelo mesmo examinador com a paciente em decúbito dorsal e elevação do tronco a 45°). A existência de ascite foi confirmada quando se evidenciou a presença de bolsão de fluido peritoneal maior do que 9cm³ (Alvarez et al., 2007).

Considerou-se como SHO moderada quando havia evidência ultrassonográfica de ascite. Já para caracterizar a forma grave, deveria apresentar, além da ascite, um dos seguintes critérios: 1) hemoglobina $\geq$ 15g/dl, hematócrito $\geq$ 45% ou leucócitos $\geq$ 20.000/mm³; 2) alteração da coagulação; 3) fluxo urinário < 600 ml/24hs, creatinina > 1,0mg/dl, clearance de creatinina $\leq$ 50ml/min ou 4) TGO ou TGP > 40U/ml (Golan et al., 1989; Bellver et al., 2003; Alvarez et al., 2007).

3.4.1. Processamento do sangue

Foram colhidos 5 ml de sangue em tubo de ensaio seco previamente identificado com data e nome da paciente e deixado em repouso durante aproximadamente 30 min. a 37° C. A amostra foi então centrifugada a 180 RPM, sendo retirado o sobrenadante, que imediatamente foi congelado a - 20° C .

3.4.2. Dosagem de VEGF

Para dosagem de VEGF foi utilizado o método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de captura (R&D System, Inc., Minneapolis, USA).

Inicialmente 96 microplacas (Costar/Corning, Inc., Cambridge, USA) foram sensibilizadas com 100µL de anticorpo monoclonal e incubadas por 18 horas a 4°C.

Posteriormente, para evitar ligações inespecíficas, foram bloqueadas com 300µL de BSA 2% e incubada por 2 horas a 37°C.

Após o bloqueio, foram adicionados 100µL por microplaca das amostras e dos padrões diluídos previamente em PBS. Em duas microplacas foi colocado somente PBS para caracterização do branco.

A placa foi incubada por 18 horas a 4°C.

Após incubação, foram adicionados 100µL do anticorpo conjugado (biotinilado) na concentração estabelecida e as placas foram incubadas por 3 horas a 37°C. Posteriormente, foram adicionados 100µL de Streptavidina HRP (1:250) por microplaca e incubado por 30 minutos a 37°C.

A cada etapa a placa foi lavada com tampão de lavagem (PBS + Tween 20) por 6 vezes.

A revelação foi realizada através da adição de 100µL da Solução de Revelação (H₂O₂ + Tetrametilbenzidina) por microplaca e incubado de 5 a 60

minutos a 37°C de acordo com cada citocina. A reação foi interrompida quando 50µL de H₂SO₄ 30% foi adicionado a cada microplaca e agitado lentamente.

A leitura foi feita em leitor de ELISA (Power Wave, Bio-tek, USA) utilizando-se filtro de 450nm.

3.5. Caracterização da amostra

A idade das pacientes variou de 22 a 39 anos nos dois grupos, a média da dose total de FSH utilizada na indução da ovulação no Grupo A foi de 2179,4 UI e, no grupo B, foi de 2082,9 UI.

Quanto ao número de óvulos, o Grupo B apresentou, em média, 20 óvulos e, o Grupo A, 19 óvulos. A dosagem de estradiol no dia da administração do hCG foi em média, 4632,47 para o Grupo A e 3129,1 para o B. A causa de infertilidade mais freqüente foi fator tubário para o grupo A e fator masculino para o grupo B. A dose inicial de FSH recombinante utilizada foi reduzida em 75% das pacientes, sendo 12 no Grupo A e 9, no Grupo B (p=0,668). A maior parte das pacientes não recebeu albumina durante o tratamento (92,6%).

Duas pacientes, uma em cada grupo, não realizaram a transferência embrionária.

Das pacientes que concluíram todas as etapas do projeto, 39,3% apresentaram β hCG positivo (Grupo A : 6 pacientes e Grupo B : 5 pacientes), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

A distribuição de resposta em relação às características das pacientes não foi considerada significativamente diferente nos dois grupos ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características das pacientes

	Total da amostra	Grupo		Valor p
		Ácido Fólico	Bromocriptina	
Idade (anos)				
Média ± D.P.	32,1 ± 4,2	32,5 ± 4,5	31,6 ± 3,8	p = 0,617
Mediana	33	34	32	
Mínimo - Máximo	22 - 39	22 - 39	22 - 36	
Total de pacientes	28	17	11	
Dose de FSH				
Média ± D.P.	2141,5 ± 712,1	2179,4 ± 722,3	2082,9 ± 726,8	p = 0,733
Mediana	1931,3	1912,5	1950	
Mínimo - Máximo	1350 - 4200	1425 - 4200	1350 - 4050	
Total de pacientes	28	17	11	
Número de óvulos				
Média ± D.P.	19,8 ± 5,6	19,2 ± 5,8	20,6 ± 5,4	p = 0,527
Mediana	18,5	19	18	
Mínimo - Máximo	9 - 32	9 - 32	14 - 29	
Total de pacientes	28	17	11	

continua

continuação

Causa de infertilidade - n (%)					
Endometriose	1	(3,6%)	1	(5,9%)	0 (0,0%)
Esca	6	(21,4%)	3	(17,7%)	3 (27,3%)
Fator masculino	7	(25,0%)	2	(11,8%)	5 (45,5%)
Fator tubario	12	(42,9%)	10	(58,8%)	2 (18,2%)
SOP	2	(7,1 %)	1	(5,9%)	1 (5,9%)
Total de pacientes	28		17		11
Redução da dose de FSH - n (%)					
Não	7	(25,0%)	5	(29,4%)	2 (18,2%)
Sim	21	(75,0%)	12	(70,6%)	9 (81,8%) p = 0,668
Total de pacientes	28		17		11
Albumina - n (%)					
Não	25	(92,6%)	15	(88,2%)	10 (100,0%)
Sim	2	(7,4%)	2	(11,8%)	0 (0,0%) p = 0,298
Total de pacientes	27		17		10
βhCG - n (%)					
Não transferiu	2	(7,1%)	1	(5,9%)	1 (9,0%)
Negativo	15	(53,6%)	10	(58,8%)	5 (45,5%)
Positivo	11	(39,3%)	6	(35,3%)	5 (45,5%)
Total de pacientes	28		17		11

3.6. Método Estatístico

A análise descritiva das variáveis foi feita através das seguintes medidas de resumo: média, desvio-padrão, mediana e amplitude (valor mínimo e máximo).

A interação entre grupo e tempo foi testada em cada parâmetro laboratorial, utilizando a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, níveis descritivos (p) inferiores a 5% foram considerados resultados significantes.

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado o software estatístico PASS-2002, programa específico para esses cálculos, integrante do NCSS for Windows, versão 2004.

Para os demais cálculos, foi usado o SPSS for Windows.

4. Resultados

4.1 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

Foi realizada a análise comparativa dos dados laboratoriais obtidos no dia da administração do hCG (D1) e sete dias após (D2), em ambos os grupos.

Comparando-se os valores médios de D1 e D2, a diferença na dosagem sérica dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito e plaquetas) (Tabelas 2, 3 e 4) e bioquímicos (creatinina, sódio e potássio) (Tabelas 5, 6 e 7), não foi estatisticamente significativa.

Tabela 2 - Nível sérico de hemoglobina, por grupo e tempo

Grupo	hemoglobina (g/dl)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	12,88 ± 0,97	12,9 ± 1,45	p = 0,523
	Mediana	12,8	12,7	
	Mínimo - Máximo	10,5 - 14,7	10,8 - 16,6	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	13,35 ± 0,86	13,49 ± 1,01	
	Mediana	13,7	13,7	
	Mínimo - Máximo	11,7 - 14,4	11,5 - 14,5	
	Total de pacientes	10	9	
Total	Média ± D.P.	13,06 ± 0,94	13,13 ± 1,3	
	Mediana	12,9	12,9	
	Mínimo - Máximo	10,5 - 14,7	10,8 - 16,6	
	Total de pacientes	27	23	
Valor p (grupo)		p = 0,220		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,842		

Tabela 3 - Nível sérico de hematócrito, por grupo e tempo

Grupo	hematócrito (%)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	38,61 ± 2,4	38,67 ± 3,5	p = 0,780
	Mediana	38,4	39,1	
	Mínimo - Máximo	34,4 - 44,3	33,6 - 46,9	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	39,86 ± 2,07	40,02 ± 2,85	
	Mediana	40,6	40,6	
	Mínimo - Máximo	35,2 - 41,8	35,3 - 43,7	
	Total de pacientes	10	9	
Total	Média ± D.P.	39,07 ± 2,32	39,2 ± 3,26	
	Mediana	39,2	39,4	
	Mínimo - Máximo	34,4 - 44,3	33,6 - 46,9	
	Total de pacientes	27	23	
Valor p (grupo)		p = 0,230		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,964		

Tabela 4 - Nível sérico de plaquetas, por grupo e tempo

Grupo	plaquetas (mil/mm ³)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	269,18 ± 34,06	303,64 ± 66,78	p = 0,113
	Mediana	275	287	
	Mínimo - Máximo	212 - 333	262 - 525	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	271,3 ± 47,01	264,13 ± 50,06	
	Mediana	267,5	257,5	
	Mínimo - Máximo	202 - 356	205 - 329	
	Total de pacientes	10	8	
Total	Média ± D.P.	269,96 ± 38,47	289,27 ± 63,04	
	Mediana	274	286	
	Mínimo - Máximo	202 - 356	205 - 525	
	Total de pacientes	27	22	
Valor p (grupo)		p = 0,510		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,170		

Tabela 5 - Nível sérico de creatinina, por grupo e tempo

Grupo	creatinina (mg/dl)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	0,73 ± 0,11	0,74 ± 0,14	p = 0,629
	Mediana	0,7	0,7	
	Mínimo - Máximo	0,5 - 1	0,6 - 1	
	Total de pacientes	16	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	0,76 ± 0,13	0,78 ± 0,13	
	Mediana	0,8	0,7	
	Mínimo - Máximo	0,6 - 0,9	0,6 - 1	
	Total de pacientes	11	10	
Total	Média ± D.P.	0,74 ± 0,12	0,75 ± 0,14	
	Mediana	0,7	0,7	
	Mínimo - Máximo	0,5 - 1	0,6 - 1	
	Total de pacientes	27	24	
Valor p (grupo)		p = 0,516		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,629		

Tabela 6 - Nível sérico de sódio, por grupo e tempo

Grupo	sódio (mEq/L)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	137,31 ± 1,85	135,53 ± 2,42	p = 0,226
	Mediana	137	135	
	Mínimo - Máximo	134 - 141	132 - 139	
	Total de pacientes	16	15	
Bromocriptina	Média ± D.P.	137 ± 2,14	137,27 ± 2,28	
	Mediana	137	137	
	Mínimo - Máximo	133 - 140	134 - 142	
	Total de pacientes	11	11	
Total	Média ± D.P.	137,19 ± 1,94	136,27 ± 2,47	
	Mediana	137	136	
	Mínimo - Máximo	133 - 141	132 - 142	
	Total de pacientes	27	26	
Valor p (grupo)		p = 0,129		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,112		

Tabela 7 - Nível sérico de potássio, por grupo e tempo

Grupo	potássio (mEq/L)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	4,29 ± 0,44	4,31 ± 1,29	p = 0,670
	Mediana	4,2	4,7	
	Mínimo - Máximo	3,8 - 5,4	0 - 5,5	
	Total de pacientes	15	15	
Bromocriptina	Média ± D.P.	4,54 ± 1,05	4,36 ± 0,4	
	Mediana	4,3	4,2	
	Mínimo - Máximo	3,9 - 7,3	3,8 - 5,1	
	Total de pacientes	9	9	
Total	Média ± D.P.	4,39 ± 0,72	4,33 ± 1,03	
	Mediana	4,3	4,4	
	Mínimo - Máximo	3,8 - 7,3	0 - 5,5	
	Total de pacientes	24	24	
Valor p (grupo)		p = 0,421		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,845		

Observou-se aumento significativo entre os dois grupos, considerando-se os períodos D1 e D2, nos valores de leucócitos, TGO e TGP (Tabelas 8, 9 e 10), os quais, no entanto, permaneceram dentro dos limites de normalidade.

Tabela 8 - Nível sérico de leucócitos, por grupo e tempo

Grupo	leucócitos (mil/mm ³)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	9,2 ± 2,26	12,23 ± 4,18	p < 0,001
	Mediana	8,6	13,5	
	Mínimo - Máximo	6,53 - 13,79	5,66 - 19,39	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	9,8 ± 2,62	13,22 ± 3,03	
	Mediana	9,9	12,5	
	Mínimo - Máximo	5,81 - 14,37	8,82 - 18,02	
	Total de pacientes	10	9	
Total	Média ± D.P.	9,42 ± 2,37	12,62 ± 3,73	
	Mediana	9	13,1	
	Mínimo - Máximo	5,81 - 14,37	5,66 - 19,39	
	Total de pacientes	27	23	
Valor p (grupo)		p = 0,300		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,991		

Tabela 9 - Nível sérico de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), por grupo e tempo

Grupo	TGO (U/L)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	22,18 ± 10,95	25 ± 8,61	p = 0,015
	Mediana	19	25	
	Mínimo - Máximo	10 - 46	12 - 44	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	19,3 ± 6,82	27,56 ± 18,9	
	Mediana	16,5	20	
	Mínimo - Máximo	13 - 31	14 - 75	
	Total de pacientes	10	9	
Total	Média ± D.P.	21,11 ± 9,58	26 ± 13,24	
	Mediana	19	23	
	Mínimo - Máximo	10 - 46	12 - 75	
	Total de pacientes	27	23	
Valor p (grupo)		p = 0,855		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,052		

Tabela 10 - Nível sérico de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), por grupo e tempo

Grupo	TGP (U/L)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	21,06 ± 13,07	29,57 ± 14,61	p < 0,001
	Mediana	17	26	
	Mínimo - Máximo	8 - 61	9 - 67	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	16,5 ± 5,56	26,78 ± 15,27	
	Mediana	15,5	19	
	Mínimo - Máximo	11 - 30	15 - 60	
	Total de pacientes	10	9	
Total	Média ± D.P.	19,37 ± 11	28,48 ± 14,59	
	Mediana	16	24	
	Mínimo - Máximo	8 - 61	9 - 67	
	Total de pacientes	27	23	
Valor p (grupo)		p = 0,397		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,189		

4.2 Função renal

Para avaliar a função renal, foram analisados os níveis de uréia (Tabela 11), creatinina (Tabela 5) e do clearance de creatinina (Tabela 12), o volume urinário em 24 horas (Tabela 13) e a concentração urinária de sódio (Tabela 14) nos tempos D1 e D2.

Tabela 11 - Nível sérico de uréia, por grupo e tempo

Grupo	uréia (mg/dl)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	23,63 ± 4,46	27,93 ± 8,82	p = 0,004
	Mediana	23	25	
	Mínimo - Máximo	17 - 32	18 - 48	
	Total de pacientes	16	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	22,9 ± 4,46	27,33 ± 5,1	
	Mediana	24	29	
	Mínimo - Máximo	16 - 32	19 - 34	
	Total de pacientes	10	9	
Total	Média ± D.P.	23,35 ± 4,38	27,7 ± 7,45	
	Mediana	23,5	26	
	Mínimo - Máximo	16 - 32	18 - 48	
	Total de pacientes	26	23	
Valor p (grupo)		p = 0,648		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,988		

Tabela 12 - Clearance de creatinina, por grupo e tempo

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min/m ²)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	102,86 ± 31,54	109,18 ± 39,99	p = 0,513
	Mediana	107,1	96,7	
	Mínimo - Máximo	43,2 - 156,9	38 - 176,4	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	91,51 ± 21,69	96,09 ± 28,19	
	Mediana	82,9	95	
	Mínimo - Máximo	64 - 126,6	59,9 - 157,4	
	Total de pacientes	11	10	
Total	Média ± D.P.	98,4 ± 28,2	103,73 ± 35,47	
	Mediana	97,7	96,7	
	Mínimo - Máximo	43,2 - 156,9	38 - 176,4	
	Total de pacientes	28	24	
Valor p (grupo)		p = 0,242		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,944		

Tabela 13 - Volume urinário em 24 h, por grupo e tempo

Grupo	Volume urinário (mL/24h)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	1201,76 ± 439,45	1321,43 ± 564,5	p = 0,177
	Mediana	1160	1110	
	Mínimo - Máximo	650 - 2100	700 - 2640	
	Total de pacientes	17	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	1460 ± 787,69	1683 ± 858,71	
	Mediana	1280	1300	
	Mínimo - Máximo	670 - 3400	840 - 3220	
	Total de pacientes	11	10	
Total	Média ± D.P.	1303,21 ± 600,61	1472,08 ± 708,38	
	Mediana	1200	1255	
	Mínimo - Máximo	650 - 3400	700 - 3220	
	Total de pacientes	28	24	
Valor p (grupo)		p = 0,317		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,344		

Tabela 14 - Concentração de sódio urinário, por grupo e tempo

Grupo	Concentração de sódio urinário (mEq/L/24h)	Momento		Valor p (tempo)
		D1	D2	
Ácido Fólico	Média ± D.P.	143,19 ± 65,57	149 ± 82,94	p = 0,322
	Mediana	150,5	163	
	Mínimo - Máximo	53 - 301	22 - 332	
	Total de pacientes	16	14	
Bromocriptina	Média ± D.P.	170,09 ± 55,44	143,6 ± 64,01	
	Mediana	172	125	
	Mínimo - Máximo	88 - 261	52 - 289	
	Total de pacientes	11	10	
Total	Média ± D.P.	154,15 ± 62	146,75 ± 74,15	
	Mediana	161	139	
	Mínimo - Máximo	53 - 301	22 - 332	
	Total de pacientes	27	24	
Valor p (grupo)		p = 0,573		
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,447		

Comparando-se os valores médios em D1 e D2, nos dois grupos, não houve diferença significativa nos níveis de creatinina. Registrou-se aumento significativo nos valores de uréia, que, no entanto, permaneceram dentro dos limites de normalidade.

Ambos os grupos apresentaram aumento do volume urinário e do clearance de creatinina após sete dias da administração de hCG (D2). Porém, esta diferença, não foi significativa.

Com relação à concentração urinária de sódio, houve redução dos níveis encontrados em D2 quando comparados a D1 no Grupo B, contudo, essa queda, não se mostrou significativa.

4.3 Nível sérico de VEGF

O nível sérico de VEGF no Grupo B (137,59) foi maior do que no Grupo A (123,01 pg/ml) em D1 (Tabela 15).

Observou-se aumento dos valores médios de VEGF no Grupo A (134,93 pg/ml) em D2, enquanto no Grupo B, houve diminuição (119,11 pg/ml).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos nos diferentes tempos.

Tabela 15 - Nível sérico de VEGF, por grupo e tempo

Grupo	VEGF (pg/mL)	Momento	
		D1	D2
Ácido Fólico	Média ± D.P.	123,01 ± 63,03	134,93 ± 81,49
	Mediana	103,74	112,16
	Mínimo - Máximo	50,71 - 284,021	33,29 - 325,01
	Total de pacientes	15	15
Bromocriptina	Média ± D.P.	137,59 ± 55,62	119,11 ± 62,59
	Mediana	143,81	121,82
	Mínimo - Máximo	56,51 - 221,99	14,42 - 218,75
	Total de pacientes	9	9
Total	Média ± D.P.	154,15 ± 62	146,75 ± 74,15
	Mediana	161	139
	Mínimo - Máximo	53 - 301	22 - 332
	Total de pacientes	27	24
Valor p (grupo)		p = 0,7080	
Valor p (tempo)		P= 0,4622	
Valor p (interação grupo*tempo)		p = 0,4622	

4.4 Presença de ascite e critérios de gravidade

Da série total (28 pacientes) que concluíram todo o estudo, 14 apresentaram ascite em D2, das quais 10 pertenciam ao grupo A (58,8%) e 4 (36,4%) ao grupo B (Tabela 16).

Destas 14 pacientes, 7 preencheram os critérios de gravidade, sendo que 6 pertenciam ao grupo A e somente uma, ao grupo B.

Considerando-se 5% de significância e poder de 80%, com base no teste exato de Fisher, registrou-se, para as mulheres que usaram bromocriptina, redução de 22,4% e de 26% no risco absoluto de apresentar ascite e de desenvolver sua forma grave, respectivamente.

Tabela 16-Presença de ascite sete dias após a ministração de hCG (D2)

	Total da amostra	Grupo		Valor p
		A	B	
Presença de ascite – D2				
Não	14 (50,0%)	7 (41,2%)	7 (63,6%)	p = 0,246
Sim	14 (50,0%)	10 (58,8%)	4 (36,4%)	
Total de pacientes	28	17	11	

5. Discussão

A SHO é caracterizada, principalmente, pelo aumento dos ovários e extravasamento de líquido para o terceiro espaço. Constitui uma das situações mais temidas pelos especialistas em reprodução assistida, devido ao potencial de morbiletalidade de suas formas graves.

Inúmeras medidas já foram empregadas na tentativa de se evitar essa síndrome, como por exemplo, o emprego de antagonistas do GnRH, “coasting”, administração de albumina endovenosa e o uso de agonistas do GnRH para maturação folicular final. Contudo, nenhuma delas mostrou-se totalmente eficaz.(Sher et al., 1995; Al-Inany et al.,2002, Griesinger et al., 2006)

O uso profilático de agonistas dopaminérgicos tem sido associado com diminuição na severidade da SHO, por sua ação no receptor 2 de VEGF (Manno, 2005).

Optamos pela utilização da bromocriptina, pelo seu baixo custo e pela segurança durante a gestação, já que é uma das mais antigas medicações usadas no tratamento da hiperprolactinemia, com ação e efeitos colaterais bem estabelecidos (Essais et al., 2002).

As pacientes foram submetidas à coleta de sangue e de urina de 24 horas em dois dias distintos (no dia da administração de hCG e sete dias após), nem sempre coincidentes com as visitas ambulatoriais rotineiras, o que dificultou o cumprimento das etapas propostas no projeto. Assim, nos 21 meses em que foi realizada, 28 de 47 pacientes concluíram a pesquisa.

O grupo de mulheres que recebeu bromocriptina (Grupo B) teve redução de 22,4% no risco absoluto de apresentar ascite. Este achado foi de relevância clínica, apesar de não ser significativo estatisticamente, uma vez que o acúmulo de líquido intraperitoneal é uma das manifestações mais sérias da SHO, pois, relaciona-se ao aumento da pressão abdominal e pode comprometer o retorno venoso, o débito cardíaco e a perfusão renal, além de causar grande desconforto para a paciente (Navot et al., 1992). Para que esta redução do risco fosse significativa, faz-se necessária a continuação do estudo com ampliação da amostra.

Menor número de pacientes do Grupo B (9%) apresentou a forma grave da doença, quando comparado ao Grupo A (35%), sem afetar, no entanto, de modo significativo, as taxas de gravidez. Estes achados são compatíveis aos de Alvarez et al.(2007), que usaram a cabergolina como agonista dopaminérgico em pacientes de alto risco, sem comprometer a implantação embrionária.

A posologia inicial de bromocriptina no tratamento de hiperprolactinemia é de 2,5 mg/dia e, a dose terapêutica média, varia de 5,0 a 7,0 mg/d (Crosignani, 2006). Os efeitos colaterais mais comuns são vertigem, náuseas, congestão nasal e hipotensão ortostática; a administração por via vaginal pode atenuar estes sintomas (Ricci et al., 2001).

Como este é o primeiro estudo realizado com bromocriptina na prevenção da SHO precoce, utilizamos a dose mínima de 2,5 mg/dia,

ministrada por via oral, respeitando as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que só permitem esta via de administração.

Nos trabalhos em que foram utilizados agonistas dopaminérgicos na SHO, administraram-se 5 mg/d de cabergolina, dose esta muito superior a inicialmente recomendada (0,5 mg/semana) para o tratamento de estados hiperprolactinêmicos.

Nenhuma reação adversa foi observada no grupo de pacientes que usou bromocriptina. Desta forma, podemos considerar o incremento da dose em estudos posteriores, com o intuito de potencializar a sua ação.

Estudos prévios demonstraram o benefício da dopamina e da docarpamina na SHO pela melhora da função renal (Ferraretti et al., 1992; Tsunoda et al., 2003). As pacientes dos Grupos A e B foram submetidas à avaliação do clearance da creatinina e da concentração urinária de sódio, com o propósito de estimarmos a possível ação da bromocriptina neste parâmetro. Não foram observados, no entanto, diferenças entre os dois grupos.

A fisiopatologia da síndrome permanece ainda pouco esclarecida. Considera-se o VEGF como um dos seus principais mediadores, ao promover o aumento da permeabilidade vascular por ação direta no endotélio (McClure et al., 1994; Levin et al., 1998). Sabe-se que as pacientes com níveis elevados de VEGF são mais predispostas a desenvolver a síndrome e a apresentar formas mais graves (Chen et al., 2000). Em nosso estudo, apesar de não ser significativo, observamos nas pacientes que receberam bromocriptina (Grupo B), diminuição dos níveis séricos de VEGF,

sete dias após a administração do hCG. Reforçando este achado, notamos, nesse mesmo grupo, diminuição da ascite. Nesse aspecto, os dados da literatura sugerem que a ação da dopamina se faz sobre receptor 2 do VEGF (VEGFR2) (Basu et al., 2001).

Este estudo preliminar deixa entrever que a bromocriptina, ao diminuir os níveis de VEGF, atuaria na prevenção da SHO precoce, em especial das formas moderada e grave, contudo estudos complementares são necessários para comprovar a sua real efetividade.

6. Conclusões

- A bromocriptina não preveniu a SHO precoce moderada ou grave em pacientes de alto risco submetidas a fertilização *in vitro*;
- Houve diminuição, após o uso de bromocriptina, do volume de líquido intraperitoneal e dos níveis séricos de VEGF.

7. Anexos

Anexo 1

MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
PARECER Nº 1738/2005	
Registro CONEP: 11599 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)	
Registro CEP: 03/05	Processo nº 25000.025317/2005-01
Projeto de Pesquisa: "O uso de bromocriptina na prevenção da formação do líquido ascítico em paciente submetidas a tratamento de fertilização <i>in vitro</i> e com risco de desenvolver síndrome do hiperestímulo ovariano".	
Pesquisador Responsável: Dra. Ana Lúcia Rocha Beltrame de Melo	
Instituição: Huntington Centro de Reprodução Assistida. CEP do Hospital e Maternidade Santa Joana/SP.	
Área Temática Especial: Reprodução humana.	
<p>Ao se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer CONEP nº 1336/2005, cabem as seguintes considerações:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Foi anexada a infra-estrutura do Huntington Centro de Reprodução Assistida, como instituição privada com atividade nessa área e que submete seus protocolos de pesquisa ao CEP do Hospital Santa Joana, também uma entidade de assistência privada, com corpo clínico dessa pesquisa comum às duas instituições.b) Serão incluídos sujeitos particulares recrutados no próprio centro.c) Todos os procedimentos serão autofinanciáveis com os recursos do estudo.d) As informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.e) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.	
<p>Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.</p>	
Situação: Protocolo aprovado.	
Brasília, 27 de outubro de 2005.
WILLIAM SAAD HOSSNE Coordenador da CONEP/CNS/MS	

Anexo 2 **APROVAÇÃO**

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 04.09.06, **APROVOU**, *ad-referendum*, o Protocolo de Pesquisa nº 860/06, intitulado "Avaliação do uso da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano em pacientes de alto risco para desenvolver suas formas moderada-severa submetidas a tratamento de fertilização in vitro", apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .

Projeto aprovado pela CONEP em 25.07.05 (Parecer nº 1335/2005).

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Edmund Chada Baracat

Pesquisador(a) Executante: Dra. Ana Lucia Rocha Beltrame de Mello

CAPPesq, 04 de Setembro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo 3**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :..... SEXO : .M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADESEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DO USO DA BROMOCRIPTINA NA PREVENÇÃO DA SÍNDROME DO HIPERESTÍMULO OVARIANO EM PACIENTES DE ALTO RISCO PARA DESENVOLVER SUAS FORMAS MODERADA-SEVERA SUBMETIDAS A TRATAMENTO DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO.

PESQUISADOR: Dra Ana Lucia Rocha Beltrame de Mello

CARGO/FUNÇÃO: Médico voluntário INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 97198

UNIDADE DO HCFMUSP: .Disciplina de Ginecologia HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO x

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 01 à 02 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa – visa avaliar o uso da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano em pacientes de alto risco para desenvolver suas formas moderada-severa submetidas a tratamento de fertilização in vitro.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais : Este estudo consistirá no uso aleatório de bromocriptina ou de uma vitamina chamada de ácido fólico, durante 14 dias com início coincidente com o dia da administração do hormônio hCG que precede a coleta de óvulos. Nem a paciente, nem o médico saberão qual dos dois remédios a paciente estará tomando durante todo o tratamento. A medicação que será administrada (bromocriptina ou ácido fólico) será definida por meio de sorteio realizado por uma enfermeira e somente no final deste estudo poderemos concluir a presença de algum benefício com a utilização da bromocriptina.

A bromocriptina é uma medicação amplamente utilizada tendo algumas aplicações já estabelecidas como problemas de infertilidade devido à produção anormal de prolactina, doença de Parkinson, tumores da hipófise secretores de prolactina, etc. Os efeitos colaterais mais frequentes com o uso de bromocriptina são os seguintes: náusea, cefaléia, congestionamento nasal e tontura, sendo dose-dependentes e por isso muito improváveis de acontecer, já que a dose administrada será muito baixa (2,5 mg). O uso da bromocriptina durante a gestação é absolutamente seguro não aumentando o risco de abortamentos, anomalias fetais, prematuridade e complicações neonatais.

A vitamina denominada ácido fólico é obrigatoriamente administrada como parte do programa das medicações do tratamento de FIV na dose de 5 mg ao dia, uma vez que ela previne várias anormalidades fetais. Se a paciente estiver tomando ácido fólico como parte desta pesquisa, a dose adicionada de 2 mg não causará efeitos colaterais para ela ou para o feto, uma vez que efeitos adversos só foram observados a doses administradas superiores a 15 mg ao dia.

Todas as pacientes incluídas neste estudo serão avaliadas no dia da administração de hCG, no dia da coleta de óvulos, no dia da transferência embrionária e sete dias após a administração de hCG através de exame clínico, ultra-sonografia pélvica e exames de urina e sangue. Estas avaliações são habitualmente realizadas em pacientes que apresentam alto risco para o desenvolvimento desta síndrome e os exames adicionais que fazem parte desta pesquisa serão realizados nas mesmas amostras de sangue e urina que são coletadas rotineiramente nestes dias.

Em qualquer etapa do estudo, a paciente terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Ana Lucia Rocha Beltrame de Mello, que pode ser encontrada na Rua Eduardo Amaro 152-8º andar. Se a paciente tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa poderá entrar em contato com a comitê de ética em pesquisa (CEP) situado no Hospital e Maternidade Santa Joana.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as das outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma paciente sendo que os dados e materiais coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Não há despesa pessoal para a paciente participante do estudo incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação. Se existir qualquer despesa adicional ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

A senhora pode livremente recusar ou descontinuar a sua participação, a qualquer momento, sem nenhum prejuízo no seu tratamento

3. desconfortos e riscos esperados – Não se antecipa nenhum agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexos causais comprovado, diretos ou indiretos, decorrentes deste estudo científico.

O tratamento será suspenso, caso tenha qualquer efeito colateral, que coloque em risco a saúde da paciente e será retirada da pesquisa imediatamente.

4. benefícios que poderão ser obtidos – A Síndrome de hiperestimulação ovariana é uma complicação do tratamento de fertilização in vitro que ocorre mais freqüentemente em mulheres jovens e/ou com ovários policísticos, com muitos folículos após estimulação ovariana.

Os ovários podem tornar-se dolorosos, aumentados de volume e tamanho e nos casos mais graves, a paciente pode apresentar acúmulo de líquido no abdômen, tórax e outras áreas.

Como não existe um tratamento específico para a síndrome do hiperestímulo ovariano é importante evitar que ela ocorra. Embora algumas medidas preventivas sejam realizadas, ainda nenhuma delas provou ser totalmente eficaz. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar o uso da bromocriptina na prevenção da síndrome do hiperestímulo ovariano sendo como principal benefício esperado evitar o acúmulo de líquido no abdome em torno do intestino e outros órgãos abdominais .

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo – Como as pacientes selecionadas para este estudo têm alto risco para desenvolver síndrome do hiperestímulo ovariano, medidas preventivas para esta síndrome poderão ser realizadas de acordo com nossa prática habitual como:

- Estimulação ovariana com FSH recombinante, evitando-se administrar LH durante o período de estimulação ovariana;

- Monitorização ultra-sonográfica mais freqüente do crescimento folicular;

- Redução da dose de hCG utilizada para a indução da ovulação de 10.000UI para 5000UI

- “Coasting”, que consiste na interrupção transitória do uso de gonadotrofinas, postergando-se a administração do hCG. Apesar de não haver consenso na literatura acerca da melhor fórmula a ser utilizada, consideramos como critério para possível indicação desta técnica a presença de níveis séricos de estradiol superiores a 3000 pg/ml; 2. grande número de folículos pequenos ou intermediários em desenvolvimento (superior a 20-30) 3. diâmetro do folículo dominante superior ou igual a 15mm. A duração do coasting deve ser menor ou igual a 3 dias

- Administração endovenosa de albumina humana (50 ml a 20%), diluídos em 500 a 1000 ml de Ringer lactato.

- Se os níveis de estradiol forem superiores a 6000 pg/ml, na dependência de outras variáveis associadas, poderá se aventar a possibilidade de não se administrar o hCG para a indução da ovulação e orientar a contracepção do casal neste ciclo

- Nos esquemas com antagonista de GnRH, poderá se utilizar o Acetato de Leuprolide 10 a 20UI SC para promover a indução da ovulação.

- Se houver transferência embrionária será evitada administração de hCG na fase lútea, utilizando-se de preferência a progesterona

Como não existe um tratamento específico para SHO, recomendações para o alívio sintomático e profilaxia de eventuais complicações serão realizadas como repouso físico e sexual, aumento da ingestão hídrica e protéica, podendo ser necessária utilização de analgésicos devido à dor e desconforto abdominais.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência médica.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. A senhora, em caso de eventuais danos à saúde decorrente da pesquisa poderá entrar em contato direto com a Dra Ana Lucia Beltrame na Huntington – Centro de medicina Reprodutiva ou no Centro de Reprodução Humana do Hospital e Maternidade Santa Joana nos telefones: 81223894/50806048 disponibilidade de assistência no HCFMUSP, que lhe prestará assistência.
5. não aplicável .

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra Ana Lucia Rocha Beltrame de Mello-tel:81223894

VI. OBSERVAÇÕES

COMPLEMENTARES: _____

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de 2006.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
pesquisador

assinatura _____ do

(carimbo ou nome Legível)

8. Referências

Abramov Y, Barak V, Nisman B, Schenker JG. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 67(2): 261-5, 1997.

Agrawal R, Prelevic G, Conway GS, Payne NN, Ginsburg J, Jacobs HS. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 71(2): 287-93, 1999.

Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 17(4):874-85, 2002.

Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, Simón C, Pellicer A. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8): 2931-7, 2007.

ASRM. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 90(5 Suppl):188-93, 2008.

Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS, Manseau EJ, Dasgupta PS, Dvorak HF, Mukhopadhyay D. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 7(5): 569-74, 2001.

Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 18(11):2283-8, 2003.

Binder H, Flegel WA, Emran J, Müller A, Cupisti S, Beckmann MW, Eckstein R, Dittrich R, Ringwald J. Blood group A: an overseen risk factor for early-onset ovarian hyperstimulation syndrome? *Reprod Biomed Online* 17(2):185-9, 2008.

Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, Jine LT, Nagy P, Abdelmassih R. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online.*17(6):751-5, 2008.

Chen CD, Chen HF, Lu HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Value of serum and follicular fluid cytokine profile in the prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 15(5):1037-42, 2000.

Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 125(2):152-64, 2006.

De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 255(5047): 989-91, 1992.

Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, Rodesch C, Janssens P, Remacle P, Gordts S. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 8(9): 1361-6, 1993.

Doldi N, Destefani A, Gessi A, Grossi D, Ferrari A. Human albumin enhances expression of vascular endothelial growth factor in cultured human luteinizing granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 14(5):1157-9, 1999.

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* 89(1): 84-91, 2008.

Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 71(5):808-14, 1999.

Enskog A, Nilsson L, Brännström M. Low peripheral blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin 10 (IL-10) at the start of gonadotrophin stimulation indicates increased risk for development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *J Reprod Immunol* 49(1): 71-85, 2001.

Essaïs O, Bouguerra R, Hamzaoui J, Marrakchi Z, Hadjri S, Chamakhi S, Zidi B, Ben Slama C. Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 63(6 Pt 1):524-31, 2002.

Ferraretti AP, Gianaroli L, Diotallevi L, Festi C, Trounson A. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.*;7(2):180-3, 1992.

Forman RG, Robinson J, Egan D, Ross C, Gosden B, Barlow DH. Follicular monitoring and outcome of in vitro fertilization in gonadotropin-releasing hormone-agonist-treated cycles. *Fertil Steril.* 55(3):567-73, 1991.

Giles J, Requena A, García-Velasco JA, Pacheco A, Pellicer J, Pellicer A. GnRH analogue for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 8: 8, 2008.

Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 44(6): 430-40, 1989.

Gómez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. 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* 147(11): 5400-11, 2006.

Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 143(11): 4339-48, 2002.

Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability. *Biol Reprod* 68(6): 2164-71, 2003.

Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*.13(5):628-38,2006.

Guo D, Jia Q, Song HY, Warren RS, Donner DB. Vascular endothelial cell growth factor promotes tyrosine phosphorylation of mediators of signal transduction that contain SH2 domains. Association with endothelial cell proliferation. *J Biol Chem* 270(12): 6729-33, 1995.

Krasnow JS, Berga SL, Guzick DS, Zeleznik AJ, Yeo KT. Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian

hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 65(3): 552-5, 1996.

Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 65(17): 823-7, 1987.

Kuenen BC, Tabernero J, Baselga J, Cavalli F, Pfanner E, Conte PF, Seeber S, Madhusudan S, Deplanque G, Huisman H, Scigalla P, Hoekman K, Harris AL. Efficacy and toxicity of the angiogenesis inhibitor SU5416 as a single agent in patients with advanced renal cell carcinoma, melanoma, and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 9(5): 1648-55, 2003.

Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 23(1): 160-7, 2008.

Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A, Pedram A. Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Invest*. 102(11):1978-85,1998.

McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV Jr, Connolly DT, Robertson DM. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 344(8917): 235-6, 1994.

Manno M. Can we eliminate severe ovarian hyperstimulation syndrome? Comment 1. *Human Reproduction* 20:2368-2369, 2005.

Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 58(2): 249-61, 1992.

Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *Faseb J* 13(1): 9-22, 1999.

Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, Novella E, Ruiz A, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 21(6): 1453-60, 2006.

Rabau E, David A, Serr DM, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 98(1): 92-8, 1967.

Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante C, Crosignani PG. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 20(9): 2421-5, 2005.

Ricci G, Giolo E, Nucera G, Pozzobon C, De Seta F, Guaschino S. Pregnancy in hyperprolactinemic infertile women treated with vaginal bromocriptine: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 51(4):266-70, 2001.

Rizk B., Aboulghar M.A. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction* 131-135, 1999.

Rizk, B., J. Smits. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 7(3): 320-7, 1992.

Schenker, J G. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 8(5): 653-9, 1993.

Schenker JG , Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 30(3): 255-68, 1978.

Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 376(6535): 62-6, 1995.

Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, Ben-Ami M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. *Hum Reprod.* 10(6):1373-6, 1995.

Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. Prolonged coasting: an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 10(12): 3107-9, 1995.

Shoham Z, Weissman A, Barash A, Borenstein R, Schachter M, Insler V. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 62(1): 137-42, 1994.

Tan SL, Balen A, el Hussein E, Campbell S, Jacobs HS. The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization : a prospective randomized study. *Fertil Steril* 58(2):378-83, 1992.

Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Fujiwara H, Takamizawa S, Ogawa S, Motoyama M, Suzuki M. Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 17(4): 281-6, 2003.

Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *Jama* 247(11): 1589-91, 1982.

Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, Soong YK. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7): 3300-8, 2002.