

AVANÇOS NA FERTILIZAÇÃO IN VITRO PARA MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 02/05/2024

Júlia Miranda Machado

Acadêmica de Medicina da Universidade
de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/0639421716537813>

Fábio Theodoro Gomes

Acadêmico de Medicina da Universidade
de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/6351612209049075>

Patrício Clemer Alonso Ramalho

Acadêmico de Medicina da Universidade
de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/7932946383112994>

Paula Pitta de Resende Côrtes

Docente de Medicina da Universidade de
Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

ABSTRACT: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine condition affecting about 5-7% of women of reproductive age, being a leading cause of female infertility. The study used an integrative literature review, analyzing articles from PubMed, SciELO, and LILACS. Twenty-four articles addressing

in vitro fertilization in women with PCOS, published between 2013 and 2023, in English or Portuguese, were selected. It is characterized by hyperandrogenism, oligo/anovulation, and polycystic ovaries. PCOS significantly impacts the quality of life and reproductive health of affected women, leading to complications such as obesity, hirsutism, and cardiovascular disorders. In recent years, In Vitro Maturation (IVM) has emerged as an alternative to conventional in vitro fertilization (IVF) for women with PCOS, offering advantages such as less ovarian stimulation, shorter treatment duration, and greater patient convenience. Vitamin D supplementation has been studied as an intervention to improve insulin resistance and lipid metabolism in women with PCOS, but its role in in vitro fertilization remains uncertain. Women with PCOS face a higher risk of obstetric complications in pregnancies resulting from assisted reproductive treatments, such as IVF, including pre-eclampsia. Furthermore, PCOS is associated with irregularities in ovarian angiogenesis, which can affect oocyte maturity and fertility treatment effectiveness. Studies have evaluated different treatment strategies for women with PCOS undergoing IVF, such as the

administration of clomiphene citrate and vaginal progesterone. The choice of appropriate treatment protocol is crucial to balance obtaining a sufficient number of viable oocytes with the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). In summary, careful and individualized management of IVF treatment in women with PCOS is essential to optimize success rates and minimize associated risks.

KEYWORDS: Infertility; in vitro fertilization; polycystic ovary.

ADVANCES IN IN VITRO FERTILIZATION FOR WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

RESUMO: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina comum que afeta cerca de 5-7% das mulheres em idade reprodutiva, sendo uma das principais causas de infertilidade feminina. O estudo utilizou uma revisão integrativa da literatura, analisando artigos do PubMed, SciELO e LILACS. Foram selecionados 24 artigos que abordavam a fertilização in vitro em mulheres com SOP, publicados entre 2013 e 2023, em inglês ou português. Caracteriza-se por hiperandrogenismo, oligo/anovulação e ovários policísticos. A SOP impacta significativamente a qualidade de vida e a saúde reprodutiva das mulheres afetadas, podendo resultar em complicações como obesidade, hirsutismo e distúrbios cardiovasculares. Nos últimos anos, a Maturação In Vitro (MIV) tem se destacado como uma alternativa à fertilização in vitro convencional (FIV) para mulheres com SOP, oferecendo vantagens como menor estimulação ovariana, menor duração do tratamento e maior conveniência para o paciente. A suplementação de vitamina D tem sido estudada como uma intervenção para melhorar a resistência à insulina e o metabolismo lipídico em mulheres com SOP, porém seu papel na fertilização in vitro ainda é incerto. Mulheres com SOP enfrentam um maior risco de complicações obstétricas em gestações resultantes de tratamentos de reprodução assistida, como a FIV, incluindo pré-eclâmpsia. Além disso, a SOP está associada a irregularidades na angiogênese ovariana, o que pode afetar a maturidade dos oócitos e a eficácia dos tratamentos de fertilidade. Estudos têm avaliado diferentes estratégias de tratamento para mulheres com SOP submetidas à FIV, como a administração de citrato de clomifeno e progesterona vaginal. A escolha do protocolo de tratamento adequado é crucial para equilibrar a obtenção de um número adequado de oócitos viáveis com o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS). Em resumo, a abordagem cuidadosa e individualizada do tratamento de FIV em mulheres com SOP é essencial para otimizar as taxas de sucesso e minimizar os riscos associados a essa condição.

PALAVRAS-CHAVE: Infertilidade; fertilização in vitro; ovário policístico

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina comum entre mulheres em idade reprodutiva, afetando aproximadamente 5-7% delas. É uma das principais causas de infertilidade feminina, representando a causa mais comum de infertilidade por fator ovariano. A SOP é caracterizada por hiperandrogenismo, oligo/anovulação e ovários policísticos na ultrassonografia. Essas mulheres frequentemente enfrentam uma série de sintomas, incluindo obesidade, hirsutismo, hiperlipidemia e distúrbios cardiovasculares, que impactam significativamente sua qualidade de vida e saúde reprodutiva (BAHRAMREZAIE

M, et al. 2019).

Nos últimos anos, a Maturação In Vitro (MIV) tem surgido como uma alternativa promissora à fertilização in vitro convencional (FIV) para mulheres com SOP e alto risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS). A MIV oferece várias vantagens em relação à FIV tradicional, incluindo a ausência ou mínima estimulação ovariana controlada, menor duração do tratamento, menores custos de medicação e maior conveniência para o paciente (VUONG LN, et al. 2021).

Estudos têm demonstrado que mulheres com SOP e deficiência de vitamina D têm menos probabilidade de ovular e apresentam uma taxa de nascidos vivos mais baixa. A suplementação de vitamina D tem sido associada a melhorias na resistência à insulina, metabolismo lipídico e regulação do ciclo menstrual em mulheres com SOP, mas seu papel na fertilização in vitro ainda é inconclusivo (HU KL, et al. 2020).

A síndrome dos ovários policísticos também está relacionada a um maior risco de complicações obstétricas em gestações resultantes de tratamentos de reprodução assistida, como a FIV. Mulheres com SOP têm maior probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia e outras complicações durante a gravidez, especialmente em gestações gemelares, que são mais comuns nesse grupo (ZHANG B, et al. 2018).

Além disso, a SOP está associada a irregularidades na angiogênese ovariana, com alta expressão de fatores angiogênicos como o VEGF. Essas irregularidades podem afetar negativamente a maturidade dos oócitos e a eficácia dos tratamentos de fertilidade. O resveratrol, um fitoalexina com propriedades antioxidantes e antiinflamatórias, tem sido estudado como uma possível intervenção para reduzir a expressão de VEGF e melhorar a resposta ovariana em mulheres com SOP (ZHANG B, et al. 2018).

Em relação às opções de tratamento, a MIV tem sido considerada uma alternativa à FIV convencional para mulheres com SOP, devido ao seu potencial para reduzir o risco de OHSS. No entanto, existem diferentes estratégias de MIV, como a MIV de capacitação (CAPA-IVM), que envolve a transferência de embriões frescos no dia 3 após a coleta de ovócitos. Essas abordagens têm sido estudadas em ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e segurança em comparação com a FIV convencional (VUONG LN, et al. 2021).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “infertility” and “in vitro fertilization” and “polycystic ovary”, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e

de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados em um período de 10 anos (2013 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não especificamente processo de fertilização in vitro em mulheres inférteis pela síndrome do ovário policístico, excluindo também os artigos repetidos e os de revisão de literatura.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 978 trabalhos analisados, 959 foram selecionados da base de dados PubMed, 15 na base de dados LILACS e 4 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 546 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 59 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 58 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 24 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 24 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

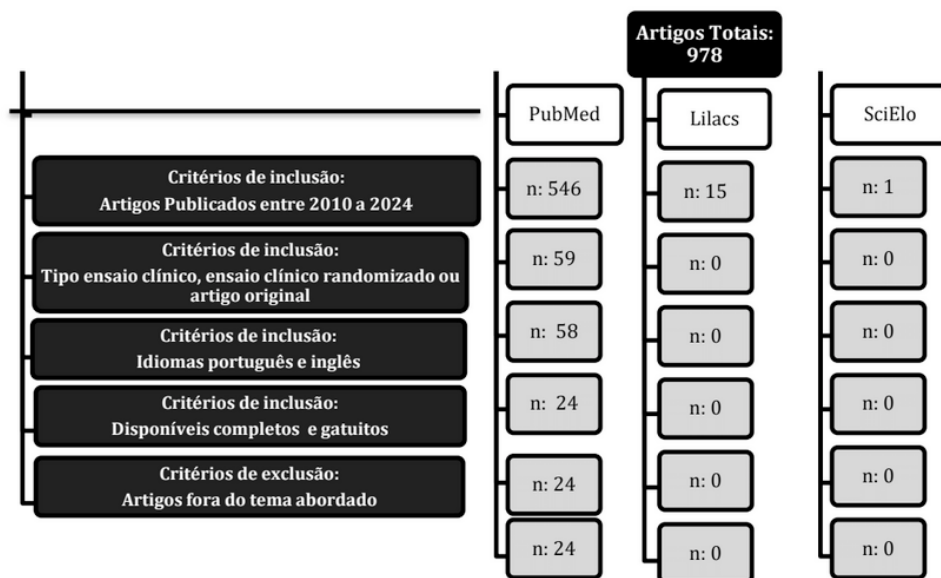


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Autor	Ano	Amostra	Resultado
Dastorani M, et al.	2018	40	A suplementação de vitamina D tem efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico de mulheres inférteis com SOP que são candidatas à fertilização in vitro.
Chen ZJ, Shi Y, et al.	2016	1.508	transferência de embriões congelados foi associada a uma maior taxa de nascidos vivos.
Shi Y, et al.	2018	2.157	A taxa de nascidos vivos não diferiu significativamente entre o grupo de embriões congelados e o grupo de embriões frescos.
Zheng X, et al.	2022	351	O procedimento de MIV sem gonadotrofina adicional resultou em uma gravidez contínua mais baixa em comparação com o tratamento de fertilização in vitro padrão.
Hu KL, et al.	2020	47	A maturação in vitro poderia ser usado para alcançar um resultado aceitável em competência meiótica e oócitos competentes em metáfase II.
Madkour A, et al.	2022	551	O perfil metabólico no meio de cultura de embriões é diferente em mulheres com peso normal e obesas.
Bellver J, et al.	2015	62	O resveratrol pode melhorar alguns resultados de pacientes com SOP.
Bahramrezaie M, et al.	2019	1.508	A comparação de riscos entre transferência de embriões frescos e congelados resultaram em similaridade, exceto para nascimentos únicos grandes para idade gestacional e pré-eclâmpsia em gestações gemelares.
Zhang B, et al.	2018	40	Estes resultados sugerem que a eficácia do CAPA-IVM poderia ser melhorada consideravelmente usando uma estratégia apenas de congelamento.
Vuong LN, et al.	2021	782	Transferência de embriões congelados não aumentou taxas de gravidez contínua ou nascimento vivo em mulheres inférteis sem síndrome dos ovários policísticos.
Vuong LN, et al.	2018	60	A combinação de MYO-DCI em altas doses de DCI melhora as taxas de gravidez e reduz o risco de SHO em mulheres com SOP submetidas a ICSI.
Mendoza N, et al.	2019	120	Análise estatística revelou diferenças significativas entre grupos em duração da estimulação, oócitos recuperados, embriões obtidos, mas não em taxa de fertilização ou implantação.
Shi Y, et al.	2014	1180	A criopreservação eletiva de embriões e a transferência de embriões congelados e descongelados podem reduzir complicações na gravidez e aumentar a taxa de nascidos vivos em pacientes com síndrome dos ovários policísticos que necessitam de fertilização in vitro.
Luo X, et al.	2021	201	A administração fixa de antagonista de GnRH no quinto dia de estimulação parece resultar em número semelhante de oócitos recuperados em comparação com a administração flexível do antagonista.
Lensen S, et al.	2016	1470	Os resultados não foram divulgados até o momento da publicação deste artigo.
Namavar Jahromi B, et al.	2019	232	OHSS moderada a grave não diminuiu, mas a taxa de fertilização e o número médio de embriões de baixa qualidade aumentaram no braço LDA.

Hafezi M, et al.	2024	110	A suplementação oral de L-carnitina por 6 semanas durante a estimulação ovariana controlada em mulheres com síndrome dos ovários policísticos não afetou a resposta ovariana ou os resultados da gravidez. No entanto, foi associada à perda de peso e melhora do perfil lipídico e glicose sérica.
Eftekhar M, et al.	2019	50	Pré-tratamento com antagonista de GnRH por três dias reduziu OHSS e aumentou a gravidez química em mulheres com SOP.
Decanter C, et al.	2013	113	O pré-tratamento prolongado com anticoncepcional oral não melhora o crescimento folicular, a qualidade do oócito ou do embrião em pacientes com SOP.
Ye H, et al.	2018	220	O tratamento leve da SOP com citrato de clomifeno resultou em menor rendimento de oócitos e resultados de gravidez menos ideais em comparação com o tratamento padrão. Ambos os regimes tiveram baixa incidência de OHSS, sugerindo insights para protocolos mais pacientes.
Beltsos AN, et al.	2014	Não foi indicado.	A progesterona vaginal é eficaz e conveniente para suporte de fase lútea em fertilização in vitro, com taxas de gravidez comparáveis ao uso de progesterona injetável, mas sem dor e inconveniência da terapia diária.
Vandekerckhove F, et al.	2014	262	Retardar a maturação oocitária em pacientes com baixos níveis de progesterona produz maior número de oócitos maduros.
Sigala J, et al.	2014	194	A morfologia do ovário policístico não tem impacto negativo na qualidade dos oócitos e embriões ou no resultado da FIV-ICSI.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados a fertilização in vitro em mulheres inférteis pela síndrome do ovário policístico.

Fonte: Autores (2024)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados a fertilização in vitro em mulheres inférteis pela síndrome do ovário policístico, de acordo com a Tabela 1.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A abordagem deste trabalho traz descobertas importantes sobre diferentes aspectos da fertilização in vitro (FIV) em mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Uma das abordagens demonstrou o uso de estimulação ovariana controlada (PPOS) em mulheres com SOP resultou em taxas de gravidez aceitáveis e baixa incidência de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS), sugerindo que esse protocolo é uma boa opção para pacientes com SOP que estão tentando conceber por FIV. (DASTORANI M, et al. 2018).

Foi verificado também, testes terapêuticos, por exemplo, a combinação de citrato de clomifeno (CC) com gonadotrofinas em mulheres com SOP resultou em uma estimulação mais suave, mas levou a resultados de gravidez abaixo do ideal em comparação com o protocolo padrão de SOP, indicando que a abordagem mais suave pode não ser a mais eficaz para mulheres com SOP (CHEN ZJ, Shi Y, et al. 2016). Outra metodologia foi a administração vaginal de progesterona para suporte da fase lútea durante ciclos de FIV foi considerada mais conveniente e fácil de usar para as pacientes em comparação com a administração intramuscular de progesterona, sugerindo que a via vaginal pode ser preferível para algumas pacientes com SOP (SHI Y, et al. 2018).

Vale considerar que, o aumento dos níveis de progesterona durante a estimulação para FIV pode ter um impacto negativo nas taxas de gravidez, especialmente em pacientes com baixa resposta ovariana, destacando a importância de monitorar os níveis hormonais durante o tratamento de FIV em mulheres com SOP (ZHENG X, et al. 2022). É importante levar em consideração os critérios ultrassonográficos para decidir o momento ideal para o gatilho de maturação oocitária durante a FIV variam dependendo do protocolo de estimulação ovariana utilizado, com diâmetros foliculares de 16 a 20 mm sendo comuns em diferentes protocolos (HU KL, et al. 2020).

O aumento do número de oócitos maduros recuperados em ciclos com níveis elevados de progesterona sugere que a SOP pode não afetar negativamente a competência de desenvolvimento do oócito, pelo menos em termos de quantidade de oócitos recuperados (MADKOUR A, et al. 2022). A definição de ovários policísticos (OMCP) baseada no excesso folicular foi utilizada neste estudo para comparar pacientes com SOP e “apenas PCOM”, sugerindo que a quantidade de folículos pode influenciar o sucesso da FIV em mulheres com SOP (BELLVER J, et al. 2015).

Deste modo, estudos demonstraram que, não houve diferença na morfologia do oócito entre pacientes com OMCP e controles, indicando que a qualidade morfológica do oócito pode não ser afetada pela SOP em mulheres submetidas à FIV (BAHRAMREZAIE M, et al. 2019). Assim como, pacientes com OMCP apresentaram taxas de implantação e gravidez clínica significativamente maiores em comparação com controles, sugerindo que, quando não há distúrbios metabólicos associados, a SOP pode não afetar negativamente o resultado da FIV (ZHANG B, et al. 2018).

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das causas mais comuns de infertilidade feminina, afetando aproximadamente 6-10% das mulheres em idade reprodutiva. A SOP é caracterizada por desequilíbrios hormonais, incluindo níveis elevados de hormônios masculinos (andrógenos), anovulação crônica e múltiplos cistos nos ovários (VUONG LN, et al. 2021). Mulheres com SOP geralmente apresentam ovulação irregular ou ausente, o que dificulta a concepção natural. A FIV é frequentemente recomendada para mulheres com SOP que desejam engravidar, pois permite o controle mais preciso do processo de fertilização e a implantação do embrião (VUONG LN, et al. 2018).

A SOP está associada a uma maior resposta ovariana à estimulação hormonal, o que pode resultar em uma maior quantidade de oócitos recuperados durante a FIV. No entanto, essa alta resposta também está associada a um maior risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) (MENDOZA N, et al. 2019).

A escolha do protocolo de estimulação ovariana em mulheres com SOP durante a FIV é crucial para equilibrar a obtenção de um número adequado de oócitos viáveis com o risco de OHSS. Protocolos mais suaves podem ser preferíveis para reduzir esse risco (YAHYAEI A, et al. 2023). A administração de progesterona para suporte da fase lútea durante a FIV pode ser feita por via vaginal ou intramuscular, sendo a via vaginal geralmente mais conveniente e tolerável para as pacientes, o que pode influenciar a escolha do protocolo de tratamento (SHI Y, et al. 2014). O monitoramento cuidadoso dos níveis hormonais durante a estimulação ovariana é essencial para garantir uma resposta adequada e evitar complicações como o aumento excessivo de progesterona, que pode afetar negativamente as taxas de gravidez (LUO X, et al. 2021).

O aumento dos níveis de progesterona durante a estimulação ovariana para a FIV pode ter um impacto negativo nas taxas de gravidez, destacando a importância de monitorar cuidadosamente os níveis hormonais durante o tratamento em mulheres com SOP (EFTEKHAR M, et al. 2019).

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) não parece estar associada a uma qualidade adversa do oócito ou a um desfecho desfavorável da FIV, com resultados semelhantes de maturação nuclear e anormalidades morfológicas em comparação com mulheres sem SOP submetidas à FIV (SIGALA J, et al. 2014).

Em resumo, as discussões abordam a complexidade da fertilização in vitro em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), destacando a importância da escolha adequada do protocolo de tratamento, do monitoramento cuidadoso dos níveis hormonais e da consideração das características individuais de cada paciente para otimizar as taxas de sucesso da FIV.

CONCLUSÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina comum que afeta cerca de 5-7% das mulheres em idade reprodutiva e é uma das principais causas de infertilidade feminina. Mulheres com SOP frequentemente enfrentam uma série de sintomas, incluindo hiperandrogenismo, oligo/anovulação e ovários policísticos, que impactam sua qualidade de vida e saúde reprodutiva. A Maturação In Vitro (MIV) tem surgido como uma alternativa promissora à fertilização in vitro convencional (FIV) para mulheres com SOP, oferecendo vantagens como menor estimulação ovariana, menor duração do tratamento e maior conveniência para o paciente. A suplementação de vitamina D tem sido estudada como uma possível intervenção para melhorar a resistência à insulina e o metabolismo lipídico em mulheres com SOP, mas seu papel na fertilização in vitro ainda é incerto. Mulheres com SOP também enfrentam um maior risco de complicações obstétricas em gestações resultantes de tratamentos de reprodução assistida, como a FIV, incluindo pré-eclâmpsia. Além disso, a SOP está associada a irregularidades na angiogênese ovariana, que podem afetar negativamente a maturidade dos oócitos e a eficácia dos tratamentos de fertilidade. Estudos têm avaliado diferentes estratégias de tratamento para mulheres com SOP submetidas à FIV, como a administração de citrato de clomifeno e progesterona vaginal. A escolha do protocolo de tratamento adequado é crucial para equilibrar a obtenção de um número adequado de oócitos viáveis com o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS). A síndrome dos ovários policísticos não parece estar associada a uma qualidade adversa do oócito ou a um desfecho desfavorável da FIV, com resultados semelhantes de maturação nuclear e anormalidades morfológicas em comparação com mulheres sem SOP submetidas à FIV. Em resumo, a abordagem cuidadosa e individualizada do tratamento de FIV em mulheres com SOP é essencial para otimizar as taxas de sucesso e minimizar os riscos associados a essa condição.

REFERÊNCIAS

- Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, Asemi Z. **The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization.** *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Oct 4;16(1):94
- Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, Yang J, Liu J, Wei D, Weng N, Tian L, Hao C, Yang D, Zhou F, Shi J, Xu Y, Li J, Yan J, Qin Y, Zhao H, Zhang H, Legro RS. **Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome.** *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):523-33
- Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, Zhu Y, Deng X, Qi X, Li H, Ma X, Ren H, Wang Y, Zhang D, Wang B, Liu F, Wu Q, Wang Z, Bai H, Li Y, Zhou Y, Sun M, Liu H, Li J, Zhang L, Chen X, Zhang S, Sun X, Legro RS, Chen ZJ. **Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women.** *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):126-136.

Zheng X, Guo W, Zeng L, Zheng D, Yang S, Xu Y, Wang L, Wang R, Mol BW, Li R, Qiao J. **In vitro maturation without gonadotropins versus in vitro fertilization with hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome: a non-inferiority randomized controlled trial.** Hum Reprod. 2022 Jan 28;37(2):242-253

Hu KL, Gan K, Wang R, Li W, Wu Q, Zheng B, Zou L, Zhang S, Liu Y, Wu Y, Chen R, Cao W, Yang S, Liu FT, Tian L, Zeng H, Xu H, Qiu S, Yang L, Chen X, Pan X, Wu X, Mol BW, Li R, Zhang D. **Vitamin D supplementation prior to in vitro fertilisation in women with polycystic ovary syndrome: a protocol of a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial.** BMJ Open. 2020 Dec 8;10(12):e041409.

Madkour A, Bouamoud N, Kaarouch I, Louanjli N, Saadani B, Assou S, Aboulmaouahib S, Sefrioui O, Amzazi S, Copin H, Benkhalifa M. **Follicular fluid and supernatant from cultured cumulus-granulosa cells improve in vitro maturation in patients with polycystic ovarian syndrome.** Fertil Steril. 2018 Sep;110(4):710-719.

Bellver J, De Los Santos MJ, Alamá P, Castelló D, Privitera L, Galliano D, Labarta E, Vidal C, Pellicer A, Domínguez F. **Day-3 embryo metabolomics in the spent culture media is altered in obese women undergoing in vitro fertilization.** Fertil Steril. 2015 Jun;103(6):1407-15.e1

Bahramrezaie M, Amidi F, Aleyasin A, Saremi A, Aghahoseini M, Brenjian S, Khodarahmian M, Pooladi A. **Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial.** J Assist Reprod Genet. 2019 Aug;36(8):1701-1712.

Zhang B, Wei D, Legro RS, Shi Y, Li J, Zhang L, Hong Y, Sun G, Zhang T, Li W, Chen ZJ. **Obstetric complications after frozen versus fresh embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized trial.** Fertil Steril. 2018 Feb;109(2):324-329.

Vuong LN, Nguyen LK, Le AH, Pham HH, Ho VN, Le HL, Pham TD, Dang VQ, Phung TH, Smits J, Ho TM. **Fresh embryo transfer versus freeze-only after in vitro maturation with a pre-maturation step in women with high antral follicle count: a randomized controlled pilot study.** J Assist Reprod Genet. 2021 Jun;38(6):1293-1302

Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, Nguyen LK, Norman RJ, Mol BW. **IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries.** N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):137-147.

Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llana P, Lorente J, Mendoza-Tesarik R, Maldonado-Lobon J, Olivares M, Fonolla J. **Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial.** Gynecol Endocrinol. 2019 Aug;35(8):695-700.

Yahyaie A, Vesali S, Ghaffari F. **Introduce an optimal method of ovarian stimulation in the polycystic ovarian syndrome affected: a randomized controlled trial.** BMC Womens Health. 2023 Jun 20;23(1):323.

Shi Y, Wei D, Liang X, Sun Y, Liu J, Cao Y, Zhang B, Legro RS, Zhang H, Chen ZJ. **Live birth after fresh embryo transfer vs elective embryo cryopreservation/frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF (FreFro-PCOS): study protocol for a multicenter, prospective, randomized controlled clinical trial.** Trials. 2014 May 2;15:154.

15: Luo X, Pei L, Li F, Li C, Huang G, Ye H. **Fixed versus flexible antagonist protocol in women with predicted high ovarian response except PCOS: a randomized controlled trial.** BMC Pregnancy Childbirth. 2021 May 2;21(1):348.

Lensen S, Martins W, Nastri C, Sadler L, Farquhar C. **Pipelle for Pregnancy (PIP): study protocols for three randomised controlled trials.** Trials. 2016 Apr 27;17(1):216.

Namavar Jahromi B, Zolghadri J, Rahmani E, Alipour S, Anvar Z, Zarei A, Keramati P. **Effect of low-dose aspirin on the development of ovarian hyperstimulation syndrome and outcomes of assisted reproductive techniques in the women with PCOS, a randomized double-blinded clinical trial.** Taiwan J Obstet Gynecol. 2019 Mar;58(2):255-260.

Hafezi M, Arabipour A, Ghaffari F, Vesali S, Zareei M, Hessari ZH. **Adding L-carnitine to antagonist ovarian stimulation doesn't improve the outcomes of IVF/ ICSI cycle in patients with polycystic ovarian syndrome: a double-blind randomized clinical trial.** J Ovarian Res. 2024 Jan 9;17(1):9.

Eftekhari M, Bagheri RB, Neghab N, Hosseiniadat R. **Evaluation of pretreatment with Cetrotide in an antagonist protocol for patients with PCOS undergoing IVF/ICSI cycles: a randomized clinical trial.** JBRA Assist Reprod. 2018 Sep 1;22(3):238-243.

Decanter C, Robin G, Thomas P, Leroy M, Lefebvre C, Soudan B, Lefebvre-Khalil V, Leroy-Martin B, Dewailly D. **First intention IVF protocol for polycystic ovaries: does oral contraceptive pill pretreatment influence COH outcome?** Reprod Biol Endocrinol. 2013 Jun 19;11:54.

Ye H, Tian H, He W, Lyu Q, Kuang Y, Chen Q, Sun L. **Progestin-primed milder stimulation with clomiphene citrate yields fewer oocytes and suboptimal pregnancy outcomes compared with the standard progestin-primed ovarian stimulation in infertile women with polycystic ovarian syndrome.** Reprod Biol Endocrinol. 2018 May 28;16(1):53.

Beltsos AN, Sanchez MD, Doody KJ, Bush MR, Domar AD, Collins MG. **Patients' administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone for Luteal phase support.** Reprod Health. 2014 Nov 11;11:78.

23: Vandekerckhove F, Gerris J, Vansteelandt S, De Baerdemaeker A, Tilleman K, De Sutter P. **Delaying the oocyte maturation trigger by one day leads to a higher metaphase II oocyte yield in IVF/ICSI: a randomised controlled trial.** Reprod Biol Endocrinol. 2014 Apr 23;12:31.

24: Sigala J, Sifer C, Dewailly D, Robin G, Bruyneel A, Ramdane N, Lefebvre-Khalil V, Mitchell V, Decanter C. **Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study.** aFertil Steril. 2015 Jan;103(1):112-8.