

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 5 • 2017



USO DE PROGESTAGÊNIOS EM REPRODUÇÃO HUMANA



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Marcelo Burlá

Diretor Administrativo

Corintio Mariani Neto

Diretor Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

*Diretor de Defesa e Valorização
Profissional*

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM REPRODUÇÃO HUMANA

Presidente

Newton Eduardo Busso

Vice-Presidente

Rui Alberto Ferriani

Secretário

Leopoldo de Oliveira Tso

Membros

Alvaro Petracco

Artur Dzik

Claudio Barros Leal Ribeiro

Cristiano Eduardo Busso

Edson Borges Junior

Hitomi Miura Nakagawa

João Pedro Junqueira Caetano

Jules White Soares Souza

Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão

Paulo Gallo De Sá

Rívia Mara Lamaita

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Uso de progestagênios em reprodução humana. -- São Paulo:
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
(FEBRASGO), 2017.

Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n.5, 2017.

1.Progestinas 2.Progesterona 3.Fase lútea 4.Técnicas de reprodução
humana

ISSN 2525-6416

NLM WP440

ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DA FEBRASGO USO DE PROGESTAGÊNIOS EM REPRODUÇÃO HUMANA

Apresentação

É inquestionável o avanço das técnicas de Reprodução Humana (RH) nas últimas décadas. Grande parte do sucesso obtido nos procedimentos de FA se deve ao uso intensivo de gonadotrofinas nos processos de indução da ovulação, com resultados muito favoráveis para a obtenção de um número grande de oócitos para a fertilização. Hoje os bons serviços de RH têm resultados em torno de 35% de sucesso.

Por outro lado, tal terapia gonadotrófica resulta, com frequência em endométrio inadequado à implantação consequente ao defeito da fase lútea que pode se instalar naquele ciclo. Também, o uso de agonistas e antagonistas do GnRH para bloqueio hipotalâmico/hipofisário nos ciclos induzidos, pode resultar em luteólise precoce, com perda da capacidade do corpo lúteo de secretar adequadamente a progesterona, hormônio essencial na manutenção da gravidez, o que pode comprometer os resultados reprodutivos. Assim, os números de sucesso somente não são melhores em razão das perdas por falhas na implantação endometrial.

Desta forma, o uso de progesterona ou progestagênios torna-se uma alternativa interessante para o tratamento da insuficiência lútea visando restabelecer um padrão mínimo hormonal para a sustentação da gravidez. Em reprodução assistida eles têm sido aplicados em praticamente todos os protocolos de tratamento com o objetivo de promover suporte de fase lútea.

Entretanto, é importante lembrar que existe uma grande variedade de fórmulas de progestagênios, havendo indicações precisas para cada uma e, inclusive, várias delas não podem ser usadas em FA e na gravidez pelos efeitos colaterais que poderão trazer ao embrião, especialmente em fases precoces da gestação. Inúmeros estudos têm avaliado melhores resultados nas taxas de implantação, gestação (clínica ou a termo) e aborto em pacientes tratadas com progesterona vaginal ou intramuscular na suplementação da fase lútea.

Neste número de Orientações e Recomendações Febrasgo, a Comissão Nacional de Reprodução Humana apresenta uma ampla revisão sobre o uso de progesterona isolada ou combinada, em suas diferentes apresentações e tipos, para suporte da fase lútea em ciclos de RH de alta complexidade e emite as suas recomendações finais para a orientação dos ginecologistas frente a estas situações em suas clínicas.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
Presidente

SUMÁRIO

1. USO DE PROGESTAGÊNIOS EM REPRODUÇÃO HUMANA.....	9
 NEWTON EDUARDO BUSO	
 LEOPOLDO DE OLIVEIRA TSO	
 CRISTIANO EDUARDO BUSO	
 RUI ALBERTO FERRIANI	
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS.....	17
CONCLUSÕES.....	24
RECOMENDAÇÕES.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

USO DE PROGESTAGÊNIOS EM REPRODUÇÃO HUMANA

THE USE OF PROGESTINS IN HUMAN REPRODUCTION

Newton Eduardo Busso

- Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
- Chefe da Clínica de Reprodução Assistida da Santa Casa de São Paulo.
- Presidente da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana - FEBRASGO.

Leopoldo de Oliveira Tso

- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO.
- Mestre em Ciências pelo Departamento de Ginecologia da UNIFESP.
- Médico Assistente da Clínica de Reprodução Assistida da Santa Casa de São Paulo.
- Secretário da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana - FEBRASGO.

Cristiano Eduardo Busso

- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO.
- Doutor pela Universidade de Valência - Espanha.
- Membro da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana - FEBRASGO.

Rui Alberto Ferriani

- Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto.
- Vice-presidente da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana - FEBRASGO.

RESUMO

Os progestagênios compõem o arsenal de fármacos utilizados em reprodução assistida e são aplicados em praticamente todos os protocolos de tratamento com o objetivo de promover suporte de fase lútea. No entanto, sua administração varia amplamente no que concerne à via, à dose e à associação com outros medicamentos.

O objetivo desta revisão é avaliar as melhores evidências disponíveis na literatura acerca do uso de progestagênios aplicados nas diferentes técnicas de reprodução assistida.

Foram incluídos estudos randomizados controlados e revisões sistemáticas da literatura com metanálise comparando progesterona isolada ou combinada, em suas diferentes vias de administração (oral, intramuscular, vaginal ou retal) e tipos (sintética ou natural micronizada), utilizadas para suporte da fase lútea em ciclos de reprodução assistida (RA) de alta complexidade (fertilização in vitro/injeção intracitoplasmática de espermatozoide).

Os resultados mostraram que a utilização de progestagênios em ciclos de reprodução assistida aumentam as taxas de sucesso, a via de administração mais recomendada é a vaginal. Sua associação com outros medicamentos como estrogênios ou hCG parece não melhorar as taxas de nascidos vivos por ciclo de tratamento.

Palavras-chave:

Progesterona; Progestagênios; Fase Lútea; Reprodução Humana; Fertilização in vitro

ABSTRACT

Progestins compose the arsenal of medications used in assisted reproduction and are applied in almost every protocol to promote luteal phase support. However, the route of administration, doses and association with other drugs varies widely.

The aim of this review is to evaluate the best evidence on the use of progestins in assisted reproduction techniques.

We included randomized studies and systematic reviews comparing progesterone in its different routes of administration (oral, intramuscular vaginal and rectal) and types (synthetic or micronized) utilized for luteal phase support in assisted reproduction techniques (IVF/ICSI).

Results showed that progesterone administration in assisted reproduction techniques (IVF/ICSI) enhances success rates and the most recommended route of administration is vaginal. Its association with other drugs such as estrogens and hCG doesn't seem to affect live births rates per cycle.

Keywords:

Progesterone; Progestins; Luteal Phase; Human Reproduction; Fertilization in vitro

INTRODUÇÃO

O ciclo menstrual normal pode ser separado em duas fases: folicular e luteal, respectivamente, pré e pós-ovulação, findando o ciclo com a menstruação subsequente. Na fase folicular é selecionado somente um folículo dominante que evolui para pré-ovulatório, cuja produção hormonal, estrogênica, resulta na proliferação do endométrio. Após a ovulação, determinada pelo pico do hormônio luteinizante (LH), o folículo forma o corpo lúteo que produz, entre outros hormônios, fundamentalmente a progesterona, que inibe a proliferação endometrial e promove alterações secretoras, tornando o endométrio receptivo à implantação¹. Sem esses fenômenos sincrônicos e consecutivos, a implantação embrionária não ocorre.

As tecnologias de reprodução assistida (TRA) são hoje fundamentais no tratamento dos casais inférteis com resultados em torno de 35% de sucesso na maioria dos serviços, o que faz com que a falha de implantação seja um dos fatores limitantes nos resultados das TRA, ao lado de outros como a qualidade embrionária. A introdução das gonadotrofinas nos tratamentos de fertilização in vitro (FIV) levou a defeitos da fase lútea (DFL), tornando, muitas vezes, o endométrio inadequado para a implantação embrionária, justificando assim a administração de adjuvantes como terapia de suporte hormonal na tentativa de correção dos DFL.

Essa limitação em relação à receptividade endometrial é motivo de várias teorias para sua explicação não sendo sua etiologia ainda clara, mas creditada aos níveis suprafisiológicos de estradiol nos ciclos hiperestimulados, à remoção de grande quantidade de células da granulosa, responsáveis pela produção de estradiol e progesterona, nas aspirações das punções ovarianas e ao bloqueio do pico de LH consequente ao cotratamento com hormônios análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).

O uso dos agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, GnRH agonistas (GnRHa) e GnRH antagonistas (GnRH-anta) para bloqueio hipotalâmico/hipofisário pode resultar em luteólise precoce com níveis baixos ou alteração da secreção pulsátil do LH, comprometendo os resultados reprodutivos. Existem dúvidas quanto à diminuição dos níveis de LH, creditando-se este fato a níveis elevados de esteroides, decorrentes de múltiplos corpos lúteos, por conta do estímulo ovulatório. Como consequência, teríamos feedback negativo com diminuição dos níveis de LH com encurtamento da fase lútea por luteólise prematura e chances menores de gestação.

Inúmeros estudos têm avaliado as taxas de implantação, gestação (clínica ou a termo) e aborto em pacientes tratadas com progesterona vaginal, intramuscular, hCG, comparando esses resultados com não tratamento, e a maioria deles evidência melhores resultados nos ciclos de tratamento com suplementação da fase lútea. Metanálises e revisões têm demonstrado a superioridade da suplementação (com progesterona ou com Hcg) em estudos com GnRHa e GnRH-anta²⁻⁶, independentemente do protocolo de estímulo e bloqueio utilizados na indução ovulatória.

Diante das evidências que mostram resultados consistentes com suporte da fase lútea, ficam dúvidas em relação aos protocolos de suporte na utilização de progesterona, sua via de administração (vaginal, oral, intramuscular), tempo de uso e o momento de suspendê-la nos ciclos de gestação.

O uso de hCG é estratégia de resultados discutíveis, tanto em administração isolado quanto em associação com progesterona e ainda com riscos de aumentar a síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO).

A associação de estrógenos à progesterona não mostra resultados muito claros quanto à melhora nas taxas de gestação^{6,7} e necessita de estudos adicionais para melhor avaliação desse controverso ponto.

Estudos referem-se ainda ao uso de GnRHa para suporte da fase lútea⁸⁻¹⁰ cujo mecanismo de ação ainda não é claro, mas com provável ação na hipófise com estimulação do LH endógeno e no endométrio, em receptores locais do GnRH.

Em conclusão, o suporte da fase lútea em ciclos hiperestimulados, tanto com o uso de GnRHa ou GnRH-anta, é importante para preparação endometrial adequada, melhorando resultados nos processos de fertilização in vitro. Neste sentido, ainda há espaço para pesquisas que nos mostrem qual a droga, via de administração, doses e associações no sentido da obtenção de melhores resultados nos tratamentos de reprodução assistida.

MÉTODOS



Critérios considerados para inclusão de estudos nesta revisão

TIPOS DE ESTUDOS

Foram incluídos estudos randomizados controlados e revisões sistemáticas da literatura com metanálise comparando progesterona isolada ou combinada, em suas diferentes apresentações (oral, intramuscular, vaginal ou retal) e tipos (sintética ou natural micronizada) utilizadas para suporte da fase lútea em ciclos de reprodução assistida (RA) de alta complexidade (fertilização in vitro/injeção intracitoplasmática de espermatozoide).

TIPOS DE PARTICIPANTES

Foram incluídos estudos que avaliaram casais inférteis, cujas mulheres se submeteram a tratamentos de fertilização in vitro (FIV) / injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) por diferentes fatores de infertilidade.

TIPOS DE INTERVENÇÕES

Foram incluídos estudos que investigaram:

1. Progesterona em qualquer dose, tipo e via de administração;
2. Progesterona isolada ou combinada com estradiol;
3. Progesterona combinada com hCG (gonadotrofina coriônica humana).

Foram considerados todos os protocolos de estimulação ovariana controlada para FIV/ICSI.

Foram excluídos estudos que investigaram o uso de progesterona para suporte de fase lútea em:

1. Transferência de embrião descongelado;
2. Ciclos de FIV/ICSI com óocitos doados;
3. Ciclos utilizando óocitos maturados in vitro;
4. Ciclos de inseminação intrauterina (IIU).

TIPOS DE DESFECHOS

Foram avaliados os desfechos: taxa de nascidos vivos/gestação evolutiva (desfechos primários) e taxa de gestação clínica (desfecho secundário).

ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS

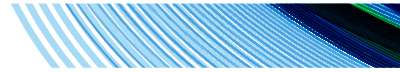
Esta recomendação baseou-se nas melhores evidências disponíveis na literatura médica científica e, para tanto, foi realizada revisão sistemática por meio de duas buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: PubMed (janeiro de 1975 a maio de 2015), Embase (janeiro de 1985 a maio de 2015), SciELO (junho de 1998 a maio de 2015) e *Cochrane library* (janeiro de 1975 a maio de 2015). A primeira estratégia de busca compreendeu as seguintes palavras-chave: *luteal phase*, *in vitro fertilization* e *progesterone*. As palavras-chave foram selecionadas entre os termos que constam no *Medical Subject Headings (MeSH)* da *US National Library of Medicine* em língua inglesa. Utilizou-se a medicina baseada em evidência para categorização dos trabalhos citados nesta revisão (grau de recomendação e força de evidência) de acordo com a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB, http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf), transcrita na Tabela 1.

TABELA 1. NÍVEL DE EVIDÊNCIA POR TIPO DE ESTUDO (ADAPTADO DE OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE)

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	TIPO DE ESTUDO
A	Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados), estudos de coorte prospectiva com poucas perdas, série de casos do tipo “tudo ou nada” e estudos com sensibilidade e especificidade próximos de 100%.
B	Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle), estudos de coorte retrospectiva.
C	Relatos ou série de casos (estudos não controlados).
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

*Adaptado de: Oxford Centre for Evidence-based Medicine (March 2009). [cited 2017 Fev 8]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

RESULTADOS



O estudo mais significativo e completo que avaliou diferentes intervenções para suporte de fase lútea em ciclos de RA foi a metanálise *Cochrane* realizada por van der Linden et al.¹¹. Portanto, optamos por avaliar os estudos selecionados e incluídos nessa metanálise de acordo com nosso interesse de estudo (Tabela 2). Além disso, muitos estudos selecionados foram incluídos na metanálise.

TABELA 2. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS E DESFECHO PRIMÁRIO

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	DESFECHO PRIMÁRIO
Abate et al., 1999 ² (12)	Taxa de nascido vivo
Abate et al., 1999a ³ (13)	Taxa de nascido vivo
Aghahosseini et al., 2011 ⁴ (14)	Taxa de gestação evolutiva
Agsha et al., 2012 ⁵ (15)	Taxa de gestação evolutiva
Albert et al., 1991 ⁶ (16)	Taxa de gestação clínica
Artini et al., 1995 ⁷ (17)	Taxa de gestação clínica
Ata et al., 2010 ⁸ (18)	Taxa de gestação evolutiva
Baker et al., 2014 ⁹ (19)	Taxa de nascido vivo
Beckers et al., 2000 ¹⁰ (20)	Taxa de nascido vivo
Belaish-Allart et al., 1987 ¹¹ (21)	Taxa de gestação evolutiva
Beltsos et al., 2011 ¹² (22)	Taxa de gestação evolutiva
Bergh et al., 2012 ¹³ (23)	Taxa de nascido vivo
Caligara et al., 2007 ¹⁴ (24)	Taxa de gestação clínica
Ceyhan et al., 2008 ¹⁵ (25)	Taxa de gestação evolutiva
Chakravarty et al., 2005 ¹⁶ (26)	Taxa de nascido vivo
Colakoglu et al., 2011 ¹⁷ (27)	Taxa de gestação clínica
Colwell et al., 1991 ¹⁸ (28)	Taxa de gestação evolutiva
Dal Prato et al., 2008 ¹⁹ (29)	Taxa de nascido vivo
Doody et al., 2009 ²⁰ (30)	Taxa de nascido vivo
Drakakis et al., 2007 ²¹ (31)	Taxa de gestação clínica
Dunstone et al., 1999 ²² (32)	Taxa de gestação clínica

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO

Elgindy *et al.*, 2010^{23 (33)}

Engamann *et al.*, 2008^{24 (34)}

Erdem *et al.*, 2013^{25 (35)}

Fatemi *et al.*, 2006^{26 (36)}

Friedler *et al.*, 1999^{27 (37)}

Fujimoto *et al.*, 2002^{28 (38)}

Ganesh *et al.*, 2011^{29 (39)}

Geber *et al.*, 2007^{30 (40)}

Geber *et al.*, 2007a^{31 (41)}

Geusa *et al.*, 2001^{32 (42)}

Golan *et al.*, 1993^{33 (43)}

Gorkemli *et al.*, 2004^{34 (44)}

Goudge *et al.*, 2010^{35 (45)}

Humaidan *et al.*, 2006^{36 (46)}

Hurd *et al.*, 1996^{37 (47)}

Iwase *et al.*, 2008^{38 (48)}

Kably Ambe *et al.*, 2005^{39 (49)}

Kleinstejn *et al.*, 2005^{40 (50)}

Kohls *et al.*, 2012^{41 (51)}

Kupfermenc *et al.*, 1990^{42 (52)}

Kyrou *et al.*, 2011^{43 (53)}

Lam *et al.*, 2008^{44 (54)}

Lewin *et al.*, 2002^{45 (55)}

Licciardi *et al.*, 1999^{46 (56)}

Lin *et al.*, 2013^{47 (57)}

Lockwood *et al.*, 2014^{48 (58)}

Loh *et al.*, 1996^{49 (59)}

Ludwig *et al.*, 2001^{50 (60)}

Ludwig *et al.*, 2002^{51 (61)}

Macrolin *et al.*, 1993^{52 (62)}

DESFECHO PRIMÁRIO

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação evolutiva

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO

Martinez *et al.*, 2000^{53 (63)}

Miller *et al.*, 2010^{54 (64)}

Mochtar *et al.*, 2006^{55 (65)}

Moini *et al.*, 2011^{56 (66)}

Ng *et al.*, 2003^{57 (67)}

Ng *et al.*, 2007^{58 (68)}

Nyboe Andersen *et al.*, 2002^{59 (69)}

Patki *et al.*, 2007^{60 (70)}

Perino *et al.*, 1997^{61 (71)}

Porcu, 2003^{62 (72)}

Pouly *et al.*, 1996^{63 (73)}

Propst *et al.*, 2001^{64 (74)}

Rodriguez-Pezino *et al.*, 2004^{65 (75)}

Salehpour *et al.*, 2013^{66 (76)}

Saucedo *et al.*, 2000^{67 (77)}

Saucedo *et al.*, 2003^{68 (78)}

Serna *et al.*, 2008^{69 (79)}

Stadtmauer *et al.*, 2013^{70 (80)}

Strehler *et al.*, 1999^{71 (81)}

Sumita *et al.*, 2003^{72 (82)}

Tay *et al.*, 2005^{73 (83)}

Ugur *et al.*, 2001^{74 (84)}

Vimpeli *et al.*, 2001^{75 (85)}

Wong *et al.*, 1990^{76 (86)}

Yanushpolsky *et al.*, 2010^{77 (87)}

Zegers-Hochschild *et al.*, 2000^{78 (88)}

DESFECHO PRIMÁRIO

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de nascido vivo
Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação evolutiva

Taxa de nascido vivo

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo/Taxa
de gestação evolutiva

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação clínica

Taxa de gestação clínica

Taxa de nascido vivo

Taxa de nascido vivo

PROGESTERONA *VERSUS* PLACEBO OU NÃO TRATAMENTO

Taxa de nascido vivo ou taxa de gestação evolutiva

Cinco estudos reportaram taxa de nascido vivo¹³ ou taxa de gestação evolutiva^{21,28,47,52}. As taxas de nascido vivo ou gestação evolutiva foram estatisticamente maiores no grupo progesterona (OR 1,77, IC 95% 1,09 a 2,86, 5 estudos, 642 mulheres, $I^2 = 19\%$, qualidade da evidência muito baixa).

Taxa de gestação clínica

Sete estudos reportaram gestação clínica^{12,13,17,21,47,52,86}. As taxas de gestação clínica foram mais altas no grupo progesterona (OR 1,89, IC 95% 1,30 a 2,75, sete estudos, 841 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade de evidência baixa).

Portanto, a utilização de progesterona aumenta as taxas de nascido vivo e de gestação clínica e deve ser considerada como suporte de fase lútea nos ciclos de Reprodução Assistida (FIV/ICSI).

PROGESTERONA *VERSUS* HCG OU PROGESTERONA + HCG

Taxa de nascido vivo ou taxa de gestação evolutiva

Cinco estudos reportaram taxa de nascido vivo^{43,60} ou taxa de gestação evolutiva^{52,62,83}. Quatro estudos compararam progesterona e hCG para suporte de fase lútea^{43,52,60,83} e dois compararam progesterona com a associação progesterona e hCG^{60,62}. A metanálise não demonstrou diferença nas taxas de nascido vivo ou gestação evolutiva entre progesterona e hCG ou a associação progesterona e hCG (OR 0,95, IC 95% 0,65 a 1,38, cinco estudos, 833 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade da evidência baixa).

Taxa de gestação clínica

Foram 18 estudos que reportaram taxa de gestação clínica: 11 estudos compararam progesterona e hCG^{16,17,43,46,52,54,59,60,63,84,85} e sete estudos compararam progesterona e a associação progesterona e hCG^{24,38,40,60,62,84,86}. Porém, também não houve diferença entre as taxas de gestação clínica entre os diferentes protocolos de suporte de fase lútea comparados (OR 1,08, IC 0,90 a 1,30, 16 estudos, 2.355 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade da evidência moderada). Vale lembrar que as doses e vias de administração das intervenções comparadas variaram entre os estudos.

Portanto, parece não haver benefício em utilizar hCG, isoladamente ou em associação com progesterona, para suporte de fase lútea.

PROGESTERONA *VERSUS* PROGESTERONA + ESTRADIOL

Para diminuir o risco de viés, os autores da metanálise realizaram análise por sub-grupo de acordo com a via de administração do estrogênio, apesar das diferenças entre as doses de estrogênio, como também da via de administração e doses de progesterona.

Taxa de nascido vivo ou taxa de gestação evolutiva

Nove estudos reportaram taxa de nascido vivo^{18,55,57} ou taxa de gestação evolutiva^{14,25,34,36,79,87}. Estrogênio oral foi utilizado em seis estudos^{14,18,36,55,57,77}, via transdérmica em dois estudos^{25,79} e vaginal em apenas um estudo³⁴.

Quando a via de administração estrogênica foi considerada, não houve diferenças substanciais nos resultados encontrados.

Não houve diferença entre as taxas de nascido vivo ou de gestação evolutiva entre os grupos que utilizaram progesterona e a associação progesterona e estradiol (em suas diferentes vias de administração) (OR 1,12, IC 0,91 a 1,38, nove estudos, 1.651 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade da evidência baixa).

Taxa de gestação clínica

Foram 14 estudos que reportaram taxa de gestação clínica^{14,18,25,27,31,33,34,35,44,49,55,57,66,87}, sendo que nove estudos utilizaram estrogênio por via oral^{14,18,33,35,49,55,57,66,87}, três estudos por via transdérmica^{25,27,44}, dois por via vaginal^{13,34} e um estudo utilizou estrogênio tanto por via oral quanto por via transdérmica³¹.

Na análise agrupada das diferentes vias de administração estrogênica, não houve diferença entre os grupos (OR 0,86, IC 95% 0,72 a 1,04, 4.169 mulheres, $I^2 = 56\%$, qualidade da evidência baixa).

Quando os dados foram avaliados separadamente, de acordo com a via de administração do estrogênio, não houve diferença entre os grupos que compararam progesterona com a associação progesterona e estrogênio por via oral (heterogeneidade baixa: $I^2 = 16\%$). Por outro lado, a heterogeneidade foi alta nos estudos com outras vias de administração estrogênica ($I^2 = 56\%$ a 82%). Houve aumento significativo na taxa de gestação clínica no grupo que utilizou estrogênio transdérmico associado à progesterona; no entanto, os autores da metanálise advertem que os achados devem ser interpretados com cuidado por causa da inconsistência observada entre os estudos e a pequena quantidade de estudos que utilizaram a via transdérmica.

Portanto, não há benefício na utilização de estrogênio associado à progesterona, independentemente da via de administração, para suporte da fase lútea nos ciclos de RA com relação aos desfechos de taxas de nascido vivo ou gestação clínica evolutiva.

DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE PROGESTERONA

Foram 25 estudos que compararam diferentes vias de administração de progesterona e reportaram taxas de nascido vivo^{13,19,23,26,29,30,45,48,58,65,69,73,74,80,88} ou de gestação evolutiva^{15,22,37,51,53,61,71,76,83,87}. Nenhuma das vias de administração se mostrou superior em melhorar taxa de nascido vivo ou de gestação evolutiva.

Intramuscular (IM) versus oral

Apenas um estudo comparou essas duas vias de administração (Iwase et al.)⁴⁸. Não houve diferença entre as taxas de nascido vivo entre os dois grupos. Três estudos^{48,56,77} reportaram taxa de gestação clínica e não houve diferença entre os grupos.

IM versus vaginal/retal

Sete estudos compararam progesterona IM e vaginal/retal e reportaram taxa de nascido vivo^{13,29,74,88} ou taxa de gestação evolutiva^{22,71,87}. A taxa de nascido vivo/gestação evolutiva foi estatisticamente maior no grupo que utilizou progesterona via vaginal/retal comparado ao grupo que utilizou por via IM (OR 1,24, IC 95% 1,03 a 1,50, 2.039 mulheres, $I^2 = 71\%$, qualidade da evidência muito baixa). Contudo, devido à alta heterogeneidade estatística, os resultados foram analisados utilizando o modelo de efeitos randômicos, e não houve diferença entre os grupos (OR 1,37, IC 95% 0,94 a 1,99).

Foram 13 estudos que reportaram taxa de gestação clínica^{13,17,29,42,64,71,72,74,77,78,82,87,88} e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (OR 1,14, IC 95% 0,97 a 1,33, 2.932 mulheres, $I^2 = 43\%$).

Vaginal/retal versus oral

Quatro estudos realizaram essa comparação e reportaram taxa de nascido vivo^{26,73} ou taxa de gestação evolutiva^{37,76} e não se encontrou diferença entre os grupos (OR 1,19, IC 95% 0,83 a 1,69, 857 mulheres, $I^2 = 32\%$, qualidade da evidência baixa).

Sete estudos reportaram taxa de gestação clínica^{16,27,29,60,63,66,67} e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (OR 0,89, IC 95% 0,75 a 1,05, 2.815 mulheres, $I^2 = 52\%$).

BAIXA DOSE DE PROGESTERONA VAGINAL (\leq 100 MG) VERSUS ALTA DOSE (> 100 MG)

Cinco estudos realizaram essa comparação e reportaram taxa de nascido vivo^{23,29,30} ou taxa de gestação evolutiva^{61,83} e não se encontrou diferença entre os grupos (OR 0,97, IC 95% 0,84 a 1,11, 3.720 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade da evidência moderada).

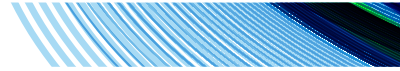
Doze estudos realizaram essa comparação e reportaram taxa de gestação clínica^{23,29,30,32,39,41,50,61,67,68,75,81} e não se encontrou diferença entre os grupos (OR 0,98, IC 95% 0,87 a 1,09, 5.659 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade da evidência moderada).

PROGESTERONA MICRONIZADA VERSUS SINTÉTICA

Dois estudos realizaram essa comparação e reportaram taxa de nascido vivo^{19,58}. Não houve diferença entre os grupos quanto à taxa de nascido vivo (OR 0,92, IC 95% 0,74 a 1,14, 1.465 mulheres, $I^2 = 0\%$, qualidade da evidência baixa).

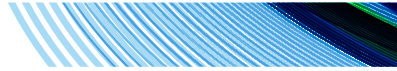
Quatro estudos realizaram essa comparação e reportaram taxa de gestação clínica^{26,39,48,70}. A taxa de gestação clínica foi estatisticamente mais baixa no grupo que utilizou progesterona micronizada (OR 0,79, IC 95% 0,66 a 0,96, 2.388 mulheres, $I^2 = 19\%$), sugerindo benefício com o uso da progesterona sintética (Dehidrogesteronona).

CONCLUSÕES



- A utilização de progesterona aumenta as taxas de nascido vivo e de gestação clínica e deve ser considerada como suporte de fase lútea nos ciclos de reprodução assistida (FIV/ICSI). (Nível de evidência 1a.)
- Parece não haver benefício em utilizar hCG, isoladamente ou em associação com progesterona, para suporte de fase lútea. (Nível de evidência 1a.)
- Não há benefício na utilização de estrogênio associado à progesterona, independentemente da via de administração, para suporte da fase lútea nos ciclos de RA com relação aos desfechos de taxas de nascido vivo e gestação clínica evolutiva. (Nível de evidência 1a.)
- A utilização de estrogênio por via transdérmica em associação com progesterona aumentou a taxa de gestação clínica, porém não aumentou a taxa de gestação evolutiva nem de nascido vivo, além de apenas dois estudos avaliarem essa via de administração. Portanto, os resultados ainda são inconclusivos quanto ao real benefício da utilização dessa associação. (Nível de evidência 1a.)
- Parece não haver diferenças entre as diferentes vias de administração de progesterona. Apesar da via vaginal ser a mais utilizada e, tradicionalmente, a via intramuscular ser aceita como a mais eficiente, os resultados não são conclusivos em mostrar algum benefício. (Nível de evidência 1a.)
- Não há diferenças quanto às taxas de nascido vivo e de gestação evolutiva entre os regimes de utilização de progesterona (alta e baixa dose). (Nível de evidência 1a.)
- Os resultados mostraram haver aumento significativo na taxa de gestação clínica no grupo que utilizou progesterona sintética. Apesar disso, não houve diferença estatisticamente significativa quando avaliado o desfecho primário (taxa de gestação evolutiva/nascido vivo) entre as duas intervenções. (Nível de evidência 1a.)

RECOMENDAÇÕES



- Utilizar suplementação com progesterona nos ciclos de RA (FIV/ICSI) após a aspiração folicular e manter, no mínimo, até dez semanas de gestação (contando pela data da última menstruação). (Recomendação grau A.)
- Não associar hCG ou estradiol à progesterona como suporte de fase lútea, pois as evidências não mostram benefício. (Recomendação grau A.)
- A via de administração mais utilizada é a via vaginal e, portanto, é a mais recomendada. No entanto, outras vias podem ser utilizadas de acordo com o conforto da paciente e da experiência do médico. (Recomendação grau A.)
- A dose de progesterona a ser utilizada é de pelo menos 100 mg por dia. (Recomendação grau A.)
- A progesterona a ser utilizada pode ser tanto a natural micronizada quanto a sintética. Os resultados ainda são inconclusivos quanto ao desfecho final. (Recomendação grau A.)

REFERÊNCIAS

1. Macéa JR. Función ovárica. In: Busso NE, Pellicer A, editors. Inducción de la ovulación. Barcelona: Elsevier; 2014.p.1-21.
2. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17(9):2287-99.
3. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou D, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007 Nov-Dec;13(6):581-90.
4. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions and answer. *Fertil Steril* 2008 Apr;89(4):749-58.
5. Daya S, Gunby JL. Withdraw: luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul;16(3).
6. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsompou I, Nardo GL. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008 Dec;90(6):2116-25.
7. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):429-36.
8. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Hum Reprod* 2004; 19:1176-80.
9. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza R, Mendoza C. Beneficial effect of luteal phase GnRH agonist administration after ICSI in both GnRH agonist and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod* 2006 Oct;21(10):2572-9.
10. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist novel luteal phase support: results of a randomized, parallel group, feasibility study using intranasal administration of buserilin. *Hum Reprod* 2005; 20:1798-804.
11. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD009154. DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub3.

- 12.** Abate A, Brigandi A, Abate FG, Manti F, Unfer V, Perino M. Luteal phase support with 17alpha-hydroxyprogesterone versus unsupported cycles in in vitro fertilization: a comparative randomized study. *Gynaecologic and Obstetric Investigation* 1999;48(2):78–80.
- 13.** Abate A, Perino M, Abate FG, Brigandi A, Costabile L, Manti F. Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. A comparative randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999; 26(3-4):203-6.
- 14.** Aghahosseini M, Aleyassin A, Khodaverdi S, Esfahani F, Mohammadbeigi R, Movahedi S, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase in poor responder patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2011; 28:785–90.
- 15.** Aghsa MM, Rahmanpour H, Bagheri M, Davari-Tanha F, Nasr R. A randomized comparison of the efficacy, side effects and patient convenience between vaginal and rectal administration of Cyclogest when used for luteal phase support in ICSI treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012; 286:1049–54.
- 16.** Albert J, Pfeifer S. Luteal phase hormone levels after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET): a prospective randomized trial of human chorionic gonadotropin (hCG) vs. intramuscular (IM) progesterone (P) for luteal phase support following stimulation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and human menopausal gonadotropins (hMG) [abstract]. *Fertility and Sterility* 1991;S18:O-041.
- 17.** Artini PG, Volpe A, Angioni S, Galassi MC, Battaglia C, Genazzani AR. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *Journal of Endocrinological Investigation* 1995; 18:51–6.
- 18.** Ata B, Kucuk M, Seyhan A, Urman B. Effect of highdose estrogen in luteal phase support on live birth rates after assisted reproduction treatment cycles. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 2010; 55:485–90.
- 19.** Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Human Reproduction* 2014; 29(10):12–20.
- 20.** Beckers NGM, Laven JSE, Eijkemans MJC, Fauser BCJM. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 2000; 15(1):43–9.

21. Belaisch-Allart J, Testart J, Fries N, Forman R G, Frydman R. The effect of dydrogesterone supplementation in an IVF programme. *Human Reproduction* 1987; 2:183–5.
22. Beltsos A, SanchezM, Doody K, BushM, Scobey J. Efficacy of vaginal progesterone inserts (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone in oil for luteal support in PCOS patients [abstract]. *Fertil Steril*. 2011; 96(Suppl 1):S130.
23. Bergh C, Lindenberg S. A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 2012; 27(12):3467–73.
24. Caligara C, Carranza F, Ramos J, Rodriguez I, Gonzalez A, Fernandez-Sanchez M. Luteal phase support in IVF patients at low risk for OHSS: progesterone vs. progesterone plus HCG. A prospective randomized study. *Fertility and Sterility* 2007; 88:S163 (Abs#P-166).
25. Ceyhan ST, BasaranM, Kemal Duru N, Yilmaz A, Goktolga U, Baser I. Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study. *Fertility and Sterility* 2008; 89(6):1827–30.
26. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005; 97(5):416–20.
27. Colakoglu M, Toy H, Icen MS, Vural M, Mahmoud AS, Yazici F. The impact of estrogen supplementation on IVF outcome in patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2011; 26(Suppl 1):i296.
28. Colwell KA, Tummon IS. Elevation of serum progesterone with oral micronized progesterone after in vitro fertilization. *Journal of Reproductive Medicine* 1991; 36:170–2.
29. Dal Prato L, Bianchi L, Cattoli M, Tarozzi N, Flamigni C, Borini A. Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. *Reproductive BioMedicine Online* 2008; 16(3):361–7.
30. Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, et al. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertility and Sterility* 2009; 91(4):1012–7.

- 31.** Drakakis P, Loutradis D, Vomvolaki E, Stefanidis K, Kiapekou E, Anagnostou E, et al. Luteal estrogen supplementation in stimulated cycles may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(11):645–52.
- 32.** Dunstone T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Paney N, Wilson C, et al. A comparison between Cyclogest pessaries and Crinone gel as luteal support in IVF-ET cycles [abstract]. *British Fertility Society Annual Meeting Abstract Book*. 1999: 62.
- 33.** Elgindy EA, El-Haieg DO, Mostafa MI, Shafiek M. Does luteal estradiol supplementation have a role in long agonist cycles? *Fertility and Sterility* 2010; 93(7):2182–8.
- 34.** Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility* 2008; 89(3):554–61.
- 35.** Erdem M, Kutlusoy F, Erdem A, Guler I, Mesut O, Biberoglu K. Luteal phase support with estrogen in addition to progesterone in patients with poor response to gonadotropins undergoing IVF. *Fertility and Sterility* 2013; 100(Suppl 1):S300-1 (Abs # P-526).
- 36.** Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Donoso P, Papanikolaou E, et al. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2006; 21(10):2628–32.
- 37.** Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a downregulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Human Reproduction* 1999; 14(8):1944–8.
- 38.** Fujimoto A, Osuga Y, Fujiwara T, Yano T, Tsutsumi O, Momoeda M, et al. Human chorionic gonadotropin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate in patients with low late-midluteal estradiol levels in IVF cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2002; 19(12):550–4.
- 39.** Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertility and Sterility* 2011; 95(6):1961–5.

- 40.** Geber S, Maia L, Lauer I, Valle MP, Sampaio AC. Does recombinant LH combined to progesterone for luteal phase interfere in the outcome of assisted reproduction technique cycles? [abstract]. *Fertility and Sterility* 2007; 88 Suppl 1:25.
- 41.** Geber S, Moreira ACF, de Paula SOC, Sampaio M. Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reproductive BioMedicine Online* 2007; 14(2):155–8.
- 42.** Geusa S, Causio F, Marinaccio M, Stanziano A, Sarcina E. Luteal phase support with progesterone in IVF/ET cycles: a prospective, randomized study comparing vaginal and intramuscular administration [abstract]. *Human Reproduction* 2001; 16 Suppl1:145.
- 43.** Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Caspi E, Ron-El R. Human chorionic gonadotrophin is a better luteal support than progesterone in ultrashort gonadotrophin-releasing hormone agonist/menotrophin in-vitro fertilization cycles. *Human Reproduction* 1993; 8:1372–5.
- 44.** Gorkemli H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone plus estradiol for luteal phase support in ICSIET cycles. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2004; 58(3):140–4.
- 45.** Goudge CS, Nagel TC, Damario MA. Duration of progesterone-in-oil support after in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized, controlled trial. *Fertility and Sterility* 2010; 94(3):946–51.
- 46.** Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Andersen CY. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 13(2):173–8.
- 47.** Hurd WW, Randolph JF Jr, Christman GM, Ansbacher R, Menge AC, Gell JS. Luteal support with both estrogen and progesterone after clomiphene citrate stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 1996; 66:587–92.
- 48.** Iwase A, Ando H, Toda S, Ishimatsu S, Harata T, Kurotsuchi S, et al. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2008; 277(4):319–24.
- 49.** Kably Ambe A, Ruiz Anguas J, Walters Arballo F, García Benitez CQ, Karchmer Krivitsky S. Results' analysis of estradiol and progesterone supplementation in luteal

phase vs progesterone alone in an assisted reproduction program. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico* 2005; 73:173–82.

50. Kleinstein J. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertility and Sterility* 2005; 83(6):1641–9.

51. Kohls G, Ruiz F, Martinez M, Hauzman E, De La Fuente G, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Early progesterone cessation after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a randomized, controlled trial. *Fertility and Sterility* 2012; 98:858–62.

52. Kupferminc MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peyser MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction* 1990; 5(3):271–3.

53. Kyrou D, Fatemi HM, Zepiridis L, Riva A, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC, Devroey P. Does cessation of progesterone supplementation during early pregnancy in patients treated with recFSH/GnRH antagonist affect ongoing pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2011; 26(5):1020–4.

54. Lam PM, Cheung MC, Cheung LP, Lok HI, Haines CJ. Effects of early luteal-phase vaginal progesterone supplementation on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24(12):674–80.

55. Lewin A, Pisov G, Turgeman R, Fatum M, Shufaro Y, Simon A, et al. Simplified artificial endometrial preparation, using oral estradiol and novel vaginal progesterone tablets: a prospective randomized study. *Gynecological Endocrinology* 2002; 16(2):131–6.

56. Licciardi F, Kwiatkowski A, Noyes N, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility* 1999; 71:614–8.

57. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Zhang Q, Chen X, Yang D. Oral oestradiol supplementation as luteal support in IVF/ICSI cycles: a prospective, randomized controlled study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 167:171–5.

58. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertility and Sterility* 2014; 101:112–9.

- 59.** Loh SKE, Leong NKY. Luteal phase support in IVF-cycles - is intramuscular progesterone the therapy of choice? [abstract]. Fertility Society of Australia XV Annual Meeting Abstract Book; 1996. (Abs #O24).
- 60.** Ludwig M, Finas A, Katalinic A, Strik D, Kowalcek I, Schwartz P, et al. Prospective, randomized study to evaluate the success rates using hCG, vaginal progesterone or a combination of both for luteal phase support. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2001; 80:574–82.
- 61.** Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, et al. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002; 103:48–52.
- 62.** Macrolin G, Buvat J, Guittard C, Herbaut JC, Louvet AL, Dehaene JL. [Fécondation in vitro après agoniste de la LHRH: comparaison randomisée de soutiens lutéaux par progestérone vaginale seule ou associée à la gonadotrophine chorionique]. *Contraception Fertilité Sexualité* 1993; 21(5):434.
- 63.** Martinez F, Coroleu B, Parera N, Alvarez M, Traver JM, Boada M, et al. Human chorionic gonadotropin and intravaginal natural progesterone are equally effective for luteal phase support in IVF. *Gynaecological Endocrinology* 2000; 14:316–20.
- 64.** Miller CE, Doody KJ, Zbella E, Webster B, Bush M, Scobey J. Efficacy of vaginal progesterone inserts (Endometrin) compared to intramuscular progesterone in oil for luteal support in IVF patients. *Fertility and Sterility* 2010; 94 Suppl 1(4):20-1 Abstract no. O-68.
- 65.** Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Human Reproduction* 2006; 21(4):905–8.
- 66.** Moini A, Zadeh Modarress S, Amirchaghmaghi E, Mirghavam N, Khafri S, Reza Akhond M, Salman Yazdi R. The effect of adding oral oestradiol to progesterone as luteal phase support in ART cycles - a randomized controlled study. *Archives of Medical Science* 2011; 7:112–6.
- 67.** Ng EHY, Miao B, Cheung W, Ho PC. A randomized comparison of side effects and patient inconvenience of two vaginal progesterone formulations used for luteal support in in vitro fertilization cycles. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 111: 50–4.
- 68.** Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Ho PC. A randomized comparison of side effects and patient convenience between Cyclogest suppositories and Endometrin tablets

used for luteal phase support in IVF treatment. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 131(2): 182–8.

69. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Hojgaard A, et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2002; 17:357–61.

70. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23 Suppl 1:68–72.

71. Perino M, Brigandi A, Abate FG, Costabile L, Balzano E, Abate A. Intramuscular versus vaginal progesterone in assisted reproduction: a comparative study. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 1997; 24:228–31.

72. Porcu E. Intramuscular versus vaginal progesterone in assisted reproduction. *Fertility and Sterility* 2003; Vol. 80:S131.

73. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Prada Y, et al. Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Human Reproduction* 1996; 11:2085–9.

74. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility* 2001; 76:1144–9.

75. Rodriguez-Pezino J, Saucedo-de la Llata E, Batiza-Resendiz V, Galache-Vega P, Santos-Haliscak R, Hernandez-Ayup S, et al. Vaginal progesterone in assisted reproduction. *Human Reproduction* 2004; Vol. 19 Suppl 1:i51.

76. Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013; 11(11):913–8.

77. Saucedo-de la Llata E, Galache VP, Hernandez AS, Santos HR, Arenas ML, Patrizio P. Randomized trial of three different forms of progesterone supplementation in ART: preliminary results. *Fertility and Sterility* 2000; 74 Suppl 1:S150.

78. Saucedo-de la Llata E, Batiza V, Arenas L, Santos R, Galache P, Hernandez-Ayup S, et al. Progesterone for luteal support: randomized, prospective trial comparing

vaginal and IM administration. *Fertility and Sterility* 2003; 18Suppl1:130.

79. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Martinez-Salazar J, Requena A, Garcia-Velasco JA. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertility and Sterility* 2008; 90(6):2190-5.

80. Stadtmauer L, Silverberg KM, Ginsburg ES, Weiss H, Howard B. Progesterone vaginal ring versus vaginal gel for luteal support with in vitro fertilization: a randomized comparative study. *Fertility and Sterility* 2013; 99:1543-9.

81. Strehler E, Abt M, El-Danasouri I, Sterzik K. Transvaginal administration of micronized progesterone does not differ to progesterone gel application in the efficacy of luteal phase support in IVF cycles. 11th World Congress of In Vitro Fertilization and Human Reproductive Genetics Abstract Book. 1999: 287.

82. Sumita S, Sofat S Sr. Intramuscular versus intra vaginal progesterone as luteal phase and early pregnancy support in patients undergoing IVF-ET. *Fertility and Sterility* 2003; 80Suppl3:134-5.

83. Tay PYS, Lenton EA. The impact of luteal supplement on pregnancy outcome following stimulated IVF cycles. *Medical Journal of Malaysia* 2005; 60(2):151-7.

84. Ugur M, Yenicesu O, Ozcan S, Keles G, Gokmen O. A prospective randomized study comparing hCG, vaginal micronized progesterone and a combination regimen for luteal phase support in an in-vitro fertilization programme [abstract]. *Fertility and Sterility* 2001; 76 Suppl1:118.

85. Vimpeli T, Tinkanen H, Huhtala H, Ronnberg L, Kujansuu E. Salivary and serum progesterone concentrations during two luteal support regimens used in in vitro fertilization treatment. *Fertility and Sterility* 2001; 76:847-8.

86. Wong YF, Loong EPL, Mao KR, Tam PPL, Panesar NS, Neale E, et al. Salivary oestradiol and progesterone after in vitro fertilization and embryo transfer using different luteal support regimens. *Reproduction Fertility and Development* 1990; 2:351-8.

87. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility* 2010; 94(7):2596-9.

88. Zegers-Hochschild F, Balmaceda JP, Fabres C, Alam V, Mackenna A, Fernández E, et al. Prospective randomized trial to evaluate the efficacy of a vaginal ring releasing progesterone for IVF and oocyte donation. *Human Reproduction* 2000; 15(10):2093-7.



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO



BRDU5TO170135