



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

Paola Ochoa Michelin

*Orientador: Prof. Dr. Eduardo Camelo de Castro*

**NÍVEIS ADEQUADOS DE PROGESTERONA EM CICLOS DE PREPARO  
ENDOMETRIAL ARTIFICIAIS PARA TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES  
CRIOPRESERVADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Goiânia-GO

2024

Paola Ochoa Michelon

**NÍVEIS ADEQUADOS DE PROGESTERONA EM CICLOS DE PREPARO  
ENDOMETRIAL ARTIFICIAIS PARA TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES  
CRIOPRESERVADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto apresentado na Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III para composição da nota da aluna do Módulo VIII do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

*Orientador: Prof. Dr. Eduardo Camelo de Castro*

Goiânia-GO

2024

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	5
2.	OBJETIVO .....	5
3.	METODOLOGIA .....	6
4.	RESULTADOS.....	7
5.	DISCUSSÃO .....	8
6.	CONCLUSÃO .....	9
7.	REFERÊNCIAS.....	10

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A transferência de embriões congelados para o útero da mulher em procedimentos de reprodução assistida é realizada após a preparação do endométrio. Para isso, dois métodos principais podem ser utilizados: preparo com ciclo natural ou com ciclo artificial. Neste segundo, o uso da progesterona exógena é indispensável no processo. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre os níveis adequados de progesterona sérica em ciclos de preparo endometrial artificiais para transferência de embriões criopreservados. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de literatura, desenhada conforme estratégia PICO e baseada no protocolo PRISMA, com pesquisa na base de dados PubMed, a partir dos termos MeSH, utilizando os descritores a seguir: "in Vitro Fertilization" AND "Progesterone". Foi aplicado o filtro de trabalhos produzidos nos últimos 10 anos. **RESULTADOS:** Foram encontrados 536 artigos e selecionados 23 trabalhos para análise e produção final dessa revisão. **DISCUSSÃO:** Nos ciclos de preparo endometrial artificial para a transferência de embriões, as pacientes com níveis de progesterona sérica maiores que 10 ng/mL próximo da transferência embrionária experimentaram mais gestações contínuas ou de nascidos vivos, mais gestações clínicas e menos abortos espontâneos do que aquelas com níveis séricos de progesterona inferiores a esse ponto de corte. Para os limiares de progesterona sérica  $\geq 20$ ng/mL, no entanto, havia incerteza se um nível mais alto de progesterona estava associado a melhores desfechos do tratamento. Valores de progesterona sérica  $< 5$ ng/ml certamente estão associados a menores taxas de sucesso nesses ciclos. **CONCLUSÃO:** Essa revisão sistemática sugere que há um nível mínimo de progesterona lútea sérica clinicamente importante de aproximadamente 10 ng/mL associado a maiores taxas de gravidez contínua ou de nascidos vivos, maior chance de gravidez clínica e risco reduzido de aborto espontâneo em mulheres submetidas ao tratamento com transferência de embriões congelados.

**Palavras-chave:** Fertilização *in vitro*, suplementação de progesterona, níveis séricos de progesterona, reprodução assistida, ciclos artificiais, suporte de fase lútea.

## **1. INTRODUÇÃO**

O ciclo de fertilização *in vitro* (FIV) convencional consiste em uma série de etapas para sua realização, que são: a estimulação ovariana controlada, a punção dos folículos ovarianos, a fertilização dos óvulos com os espermatozoides, o cultivo embrionário e a transferência ou congelamento dos embriões.

Nos ciclos artificiais, foco deste estudo, são realizados, exclusivamente, a transferência dos embriões que foram congelados. Nesses ciclos, a espessura ideal do endométrio é controlada concomitantemente com a administração do hormônio estradiol. Quando a espessura do endométrio é considerada adequada, ocorre a introdução da progesterona (P) por três a cinco dias. Ela é responsável por deixar o tecido endometrial pronto para receber o embrião. Afinal, para superar a deficiência do corpo lúteo, é indispensável a introdução de progesterona (1).

Em todo o mundo, a via de administração das progesteronas mais frequentemente utilizada é a vaginal, em forma de cápsulas que são introduzidas pelo canal, pois acredita-se ter melhor absorção no tecido endometrial. Portanto, o estudo do suporte personalizado da fase lútea através da medição da progesterona em ciclos artificiais traria benefícios para as pacientes, levando à minimização da possibilidade de efeitos colaterais e ao melhor aproveitamento das transferências embrionárias. Evitando, assim, que o insucesso do tratamento gere desgaste emocional e aumento dos custos financeiros para a paciente e para a família (2).

## **2. OBJETIVO**

Realizar uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre os níveis adequados de progesterona sérica em ciclos de preparo endometrial artificiais para transferência de embriões criopreservados.

### 3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, feita conforme os critérios da estratégia PICO (acrônimo para P: *população/pacientes*; I: *intervenção*; C: *comparação/controle*; O: *desfecho/outcome*) para elaboração da pergunta norteadora da pesquisa: “Quais os níveis adequados de progesterona em ciclos de preparo endometrial artificiais para a transferência de embriões criopreservados?”. Embasado, ainda, no protocolo PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas.

Assim, de acordo com o supramencionado, a população ou problema desta pesquisa se refere à transferência de embriões em ciclos de preparo endometrial artificiais. As intervenções se referem à introdução da progesterona no suporte à fase lútea. A comparação é sobre os níveis séricos desse hormônio. E o desfecho esperado é encontrar as quantidades adequadas da progesterona para que a transferência dos embriões resulte em gestação.

Realizou-se uma pesquisa de artigos na base de dados PubMed, a partir dos termos MeSH, utilizando os descritores a seguir: "in Vitro Fertilization" AND "Progesterone". Foi aplicado o filtro de trabalhos produzidos nos últimos 10 anos, resultando em 536 artigos, dos quais 23 foram selecionados para análise e produção final desse trabalho.

Em busca inicial dos artigos, os títulos e resumos foram avaliados por um pesquisador, obedecendo rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos. Assim, quando o título e o resumo não foram esclarecedores, foi feita a busca do texto integral do artigo para melhor análise.

Foram inclusos no estudo as publicações: (a) Em inglês e espanhol; (b) Com o texto completo disponível; (c) Que discorressem sobre os níveis de progesterona no suporte da fase lútea em ciclos de preparo endometrial artificiais; e (d) Que dispunham da suplementação de progesterona durante a transferência de embriões congelados.

Foram excluídos do estudo as publicações que: (a) Não tratavam de pesquisa em seres humanos; (b) Abordavam os níveis de progesterona somente para manutenção da gestação, após o processo de transferência dos embriões; (c) Apenas comparavam a eficácia de diferentes métodos de aplicação do suporte de progesterona; (d) Abordavam os níveis de progesterona sérica em ciclos naturais ou estimulados; e (e) Eram metodologicamente fracos e/ou inconsistentes.

#### 4. RESULTADOS

Dos 23 estudos incluídos, 22 eram estudos de coorte, dos quais 8 eram prospectivos (4, 6, 7, 9, 15, 16, 20 e 24) e 14 retrospectivos (3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 22, 23 e 25) e um estudo, somente, tratava-se de uma revisão sistemática com metanálise (21).

Na totalidade, foram analisados 6.425 ciclos de transferência de embriões congelados, em pacientes com idade entre 18 e 50 anos, em 11 países diferentes (Espanha, Japão, Austrália, Dinamarca, França, Turquia, China, Índia, Irã, Iraque e Estados Unidos).

A maioria dos estudos incluídos analisaram ciclos com transferência de blastocistos (5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23 e 25); seis estudos incluíram embriões em estágio de clivagem e blastocisto (3, 8, 10, 11, 21 e 24); e duas publicações analisaram exclusivamente embriões em estágio de clivagem (4 e 20). Três dos estudos incluídos analisaram ciclos de transferência de embriões congelados utilizando apenas embriões euplóides (9, 15 e 17), enquanto nos demais estudos a euploidia dos embriões não foi especificada.

## 5. DISCUSSÃO

A observação dos estudos sobre os ciclos de preparo endometrial artificial para a transferência de embriões revelou que as pacientes com níveis séricos de progesterona maiores que 10ng/mL próximo da transferência embrionária experimentaram mais gestações contínuas ou de nascidos vivos, mais gestações clínicas e menos abortos espontâneos do que aquelas com níveis séricos de progesterona inferiores a esse ponto de corte (4, 5, 9, 11, 13, 21 e 25). Para os limiares de progesterona  $\geq 20$ ng/mL, no entanto, havia incerteza se um nível mais alto de progesterona estava associado a melhores desfechos do tratamento (3-24), devido à significativa heterogeneidade entre estudos e uma escassez de dados prospectivos.

Esses resultados demonstraram, ainda, o papel fundamental da progesterona para o estabelecimento e manutenção da gravidez após transferência de embriões congelados com preparo endometrial e provam a necessidade do monitoramento, uma vez que valores inferiores a 5ng/ml são notoriamente associados a menores taxas de sucesso nesses ciclos (12, 13, 18, 19, 20, 21, 22 e 25).

Entre os estudos incluídos, a progesterona foi administrada por diferentes vias e em doses variadas, o que dificultou o agrupamento e a subsequente análise dos dados. Até o momento, não há consenso sobre a melhor forma de realizar o suporte a fase lútea em ciclos de transferência de embriões congelados devido à falta de ensaios clínicos randomizados robustamente delineados, embora um estudo tenha adotado a via vaginal como a melhor opção (20). Além disso, alguns pesquisadores postulam que mulheres com um baixo nível sérico de progesterona podem se beneficiar da suplementação adicional de progesterona para alcançar o suporte ideal da fase lútea, embora evidências intervencionistas de alta qualidade permaneçam escassas (20 e 23).

Apesar da variação nos níveis de corte de progesterona relatados, que variaram entre 5 ng/mL (10) e 53,2 ng/mL (16), a maioria dos estudos utiliza o valor de 10ng/ml como medida de comparação ( $<10$ ng/ml ou  $\geq 10$ ng/ml) (3-9, 11, 12, 13, 14, 15, 17-22, 23, 24 e 25).

As características das pacientes em ciclos com níveis de progesterona no dia de transferência embrionária  $<10$  ng/ml, porém maior que 5ng/ml, tiveram dois resultados: Para dois estudos (6 e 22) não foram significativamente diferentes daquelas dos ciclos com progesterona  $\geq 10$  ng/ml; e em outros foi associado a menores taxas de gravidez em curso ou de nascidos vivos, menor chance de gravidez clínica e maior risco de aborto espontâneo (IC 95%) em ciclos utilizando exclusivamente progesterona vaginal e embriões blastocisto (3-5, 7-21, 23, 24 e 25).



Nos intervalos de progesterona sérica averiguados entre 10 – 20 ng/ml, foi observado que o nível mais alto de progesterona estava associado com aumento da taxa de gravidez em curso e de nascidos vivos (RR 1,27, IC 95%) e melhor taxa de gravidez clínica (RR 1,28, IC 95%), se comparado com o grupo anterior, em ciclos utilizando exclusivamente progesterona vaginal e embriões blastocistos, exceto para dois estudos (6 e 22). No entanto, todos os estudos, independentemente da via da progesterona, mostraram incerteza sobre se níveis mais altos de progesterona estavam associados ao aumento da taxa de aborto (3-25).

Os dados de estudos utilizando exclusivamente progesterona vaginal e embriões blastocistos nos quais os resultados foram apresentados para limiares de progesterona entre > 20 e 30 ng/mL não se correlacionaram com segurança com as taxas de gravidez em curso ou de nascidos vivos (RR 1,27, IC 95%) (25).

No entanto, a maioria dos artigos corroboraram com o consenso de que níveis de P sérica < 5ng/ml estão intimamente associados com menores taxas de gravidez em curso ou nascidos vivos, menor chance de gravidez clínica e maior risco de aborto espontâneo (12, 13, 18, 19, 20, 21, 22 e 25).

Assim, a dosagem sérica de progesterona antes da transferência embrionária pode se tornar uma ferramenta obrigatória na otimização dos ciclos de transferência de embriões congelados, caso seja utilizado um protocolo para preparo endometrial a fim de alcançar maiores taxas de sucesso.

## **6. CONCLUSÃO**

Essa revisão sistemática sugere que há um nível mínimo de progesterona lútea sérica clinicamente importante de aproximadamente 10 ng/mL associado a melhores taxas de gravidez contínua ou de nascidos vivos, maior chance de gravidez clínica e risco reduzido de aborto espontâneo em mulheres submetidas ao tratamento com transferência de embriões congelados.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Poletto KQ, Lobo MP, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):268-272. doi: 10.5935/1518-0557.20190018. PMID: 30912633; PMCID: PMC6724391.
2. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med.* 1999 Mar;48(5):575-89. doi: 10.1016/s0277-9536(98)00386-4. PMID: 10080360.
3. Akaeda S, Kobayashi D, Shioda K, Momoeda M. Relationship between serum progesterone concentrations and pregnancy rates in hormone replacement treatment-frozen embryo transfer using progesterone vaginal tablets. *Clin Exp. Obstet. Gynecol.* 2019; 46:695–8. doi: 10.12891/ceog4360.2019
4. Al Jarrah DM, Al Obaidi MT, Al Asadi IJ. Endometrial compaction and serum progesterone measurements at the day of embryo transfer can not predict pregnancy outcomes in frozen-thaw embryo transfer cycles. *Int J Res PharmSci* 2021;12:407–15. doi: 10.26452/ijrps.v12i1.4050
5. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Haahr T, Humaidan P. Progesterone level son pregnancy test day after hormone replacement therapy-cryopreserved embryo transfer cycles and related reproductive outcomes. *ReprodBiomed Online.* 2018 Nov;37(5):641-647. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.08.022. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30385142.
6. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Haahr T, Humaidan P. Can combining vaginal and rectal progesterone achieve the optimum progesterone range required for implantation in the HRT-FET model? *ReprodBiomed Online.* 2020 Jun;40(6):805-811. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.02.007. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32376312.
7. Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M, Saeidi H, Nashtaei MS. Serum progesterone levels greater than 32.5 ng/ml on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial preparation: a prospective study. *ReprodBiolEndocrinol.* 2021 Feb 18;19(1):24. doi: 10.1186/s12958-021-00703-6. PMID: 33602270; PMCID: PMC7890906.
8. Basnayake SK, Volovsky M, Rombauts L, Osianlis T, Vollenhoven B, Healey M. Progesterone concentrations and dosage with frozen embryo

- transfers - What's best? *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 2018 Oct;58(5):533-538. doi: 10.1111/ajo.12757. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271471.
9. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, Demir B, Findikli N, Serdarogullari M, Coban O, Yarkiner Z, Bahceci M. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *ReprodBiolEndocrinol*. 2019 Nov 29;17(1):102. doi: 10.1186/s12958-019-0549-9. PMID: 31783865; PMCID: PMC6884867.
  10. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, Herbemont C, Sifer C, Grynberg M. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *ReprodBiomed Online*. 2019 Mar;38(3):472-480. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.026. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30642638.
  11. Commissaire M, Epelboin S, Vigan M, Tubiana S, Llabador MA, Gauché-Cazalis C, Gricourt S, Ferraretto X, Peigné M. Serum progesterone level and ongoing pregnancy rate following frozen-thawed embryo transfer after artificial endometrial preparation: a monocentric retrospective study. *J GynecolObstet Hum Reprod*. 2020 Jun 10:101828. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101828. Epub ahead of print. PMID: 32534215.
  12. Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, Barri PN, Polyzos NP, Coroleu B. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod*. 2020 Jul 1;35(7):1623-1629. doi: 10.1093/humrep/deaa092. PMID: 32478389.
  13. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, Barri PN, Polyzos N, Coroleu B. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *GynecolEndocrinol*. 2019 May;35(5):439-442. doi: 10.1080/09513590.2018.1534952. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30585507.
  14. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, Coroleu B, Polyzos NP. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *ReprodBiomed Online*. 2020 Jun;40(6):797-804. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.03.001. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32386938.

15. Kakkad VP, Reddy NS, Pandurangi M, Vembu R, Nagireddy S, Soni Ak, et al. Serum progesterone level: a predictor of pregnancy in vitrified-warmed blastocyst transfer. *FertilSteril* 2019;112:e200–1.
16. Kawachiya S, Bodri D, Hirosawa T, Yao Serna J, Kuwahara A, Irahara M. Endogenous progesterone levels could predict reproductive outcome in frozen embryo replacement cycles supplemented with synthetic progestogens: A retrospective cohort study. *Reprod Med Biol.* 2018 Nov 1;18(1):91-96. doi: 10.1002/rmb2.12254. PMID: 30655726; PMCID: PMC6332737.
17. Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J AssistReprod Genet.* 2015 Sep;32(9):1395-9. doi: 10.1007/s10815-015-0546-7. Epub 2015 Aug 4. Erratum in: *J AssistReprod Genet.* 2016 Mar;33(3):431. PMID: 26238390; PMCID: PMC4595397.
18. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2437-2442. doi: 10.1093/humrep/dex316. Erratum in: *Hum Reprod.* 2018 Jan 1;33(1):178. PMID: 29040638.
19. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, Bellver J, Cruz F, Marzal A, Celada P, Olmo I, Alamá P, Remohi J, Bosch E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod.* 2021 Feb 18;36(3):683-692. doi: 10.1093/humrep/deaa322. PMID: 33340402.
20. Liu Y, Wu Y. Progesterone Intramuscularly or Vaginally Administration May Not Change Live Birth Rate or Neonatal Outcomes in Artificial Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 4;11:539427. doi: 10.3389/fendo.2020.539427. PMID: 33343505; PMCID: PMC7747782.
21. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, Kingsland C, Lowe P, Petsas G, Rajkhowa M, Sephton V, Tozer A, Wood S, Labarta E, Wilcox M, Devall A, Gallos I, Coomarasamy A. Serum luteal phase progesterone in women under going frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *FertilSteril.*

- 2021 Dec;116(6):1534-1556. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.002. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34384594.
22. Polat M, Mumusoglu S, Bozdogan G, Ozbek IY, Humaidan P, Yarali H. Addition of intramuscular progesterone to vaginal progesterone in hormone replacement therapy in vitrified-armed blastocyst transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jun;40(6):812-818. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.031. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32362573.
23. Ramos NN, Pirtea P, Benammar A, Ziegler D, Jolly E, Frydman R, Poulain M, Ayoubi JM. Is there a link between plasma progesterone 1-2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers? *Gynecol Endocrinol*. 2021 Jul;37(7):614-617. doi: 10.1080/09513590.2020.1825669. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32996332.
24. Shiba R, Kinutani M, Okano S, Kawano R, Kikkawa Y. Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Reprod Med Biol*. 2019 Sep 16;19(1):42-49. doi: 10.1002/rmb2.12300. PMID: 31956284; PMCID: PMC6955584.
25. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online*. 2015 Aug;31(2):180-91. doi:10.1016/j.rbmo.2015.05.005. Epub 2015 May 18. PMID: 26099447.