**DISCUSSÃO**

O presente estudo comparou diferentes protocolos de EOC, a fim de saber se o bloqueio tradicional com o antagonista do GnRH, pode ser substituído por um regime mais simples e amigável com a didrogesterona. Não foi constatado diferenças significativas nos desfechos clínicos, laboratoriais e na avaliação embrionária entre os grupos estudados.

O surgimento do protocolo utilizando a progesterona como bloqueio veio na intenção de suprir uma demanda crescente por protocolos mais convenientes, uma vez que, a EOC durante o tratamento de FIV/ICSI normalmente requer injeções diárias de gonadotrofinas para recrutar mais oócitos, o que causa sobrecarga física e estresse psicológico nas pacientes, além de aumentar o risco de erros de injeção[[1]](#endnote-1). Foi relatado uma taxa de abandono superior a 50% em vários estudos, mesmo em locais onde o custo do tratamento pode ser reembolsado[[2]](#endnote-2) [[3]](#endnote-3), indicando o alto nível de angústia e frustração experimentado pelas pacientes[[4]](#endnote-4).

A didrogesterona é largamente utilizada na terapia de reposição hormonal, no tratamento da endometriose, nas desordens menstruais, na ameaça de aborto e no suporte de fase lútea durante a gestação[[5]](#endnote-5). Já foi demonstrado que a didrogesterona pode ser utilizada como alternativa em protocolos de EOC para FIV-ICSI, sendo eficaz no bloqueio do pico prematuro de LH[[6]](#endnote-6) e muitos estudos a compararam aos protocolos tradicionais, com bons resultados nos defechos reprodutivos[[7]](#endnote-7).

Shan Yu e colaboradores, em 2018, realizaram ensaio clínico controlado e randomizado com 516 pacientes, usando pela primeira vez a didrogesterona na EOC para FIV e demonstraram que esta proporciona uma supressão eficiente do pico prematuro do LH. Também mostraram que a didrogesterona não interfere na medição da progesterona endógena e promove um bloqueio hipofisário mais fraco, quando comparado à medroxiprogesterona, primeiramente utilizada nesses tipos de protocolos, usando-se doses menores de gonadotrofinas e por tempo mais curto em regimes com a didrogesterona[[8]](#endnote-8).

Qianwen Xi e colaboradores, em 2020, compararam ciclos de EOC com medroxiprogesterona aos ciclos com Agonista do GnRH (GnRHa), em ensaio clínico randomizado com 257 pacientes. Nenhuma diferença foi encontrada na taxa de gravidez clínica, taxa de implantação e taxa de gravidez em curso entre os dois grupos[[9]](#endnote-9).

Diante disso, é razoável acreditar que os embriões derivados dos ciclos com progesterona tenham o mesmo potencial de desenvolvimento que aqueles originados de protocolos com bloqueio com agonista ou antagonista do GnRH. Outros estudos também mostraram que níveis elevados de progesterona não parecem ter um papel prejudicial em oócitos e embriões[[10]](#endnote-10) [[11]](#endnote-11).

No entanto, existem evidências escassas sobre a análise dos embriões quando a progesterona é utilizada para bloqueio do pico prematuro do LH em EOC para FIV-ICSI e, no presente estudo, não foi encontrada diferença na qualidade embrionária, nos diferentes protocolos avaliados.

Foi também avaliado neste estudo, o tempo em que os embriões levaram para atingir o estágio de blastocisto, por haver evidências na literatura desfavorável ao atraso na blastulação. Não foi encontrado diferença para tempo de blastulação entre os grupos.

Vários estudos demonstraram que a transferência de blastocistos de D5 tem taxas de gravidez mais altas do que a transferência de blastocistos de D6, sugerindo melhor viabilidade para embriões de desenvolvimento mais rápido[[12]](#endnote-12) [[13]](#endnote-13). O crescimento tardio do embrião, bem como uma janela de implantação deslocada, pode explicar estas observações.

Além disso, de acordo com Tong J e colaboradores[[14]](#endnote-14), em estudo retrospectivo que analisou 2531 blastocistos, o dia da blastulação do embrião foi correlacionado com o seu estado de ploidia. A taxa blastocistos euploides do D5 foi significativamente maior que a dos blastocistos do D6 em mulheres com até 38 anos de idade.

Mas, é importante ressaltar que ainda não existe consenso se a transferência de blastocisto descongelado de D5 é superior a de D6. Alguns trabalhos relatam taxas de gravidez clínica mais elevadas após transferência de D5[[15]](#endnote-15) [[16]](#endnote-16) , enquanto outros demonstram não haver diferença[[17]](#endnote-17) [[18]](#endnote-18).

A principal limitação deste trabalho foi o número de ciclos, por tratar-se de dados coletados em monocentro, e a diferente distribuição dos casos entre os grupos, uma vez que, o protocolo com a didrogesterona ainda não foi totalmente aceito.

No entanto, são necessários mais estudos avaliando os resultados clínicos, laboratoriais e qualidade embrionária, incluindo a prevalência de complicações, tais como a síndrome de hiperestimulação ovariana para concluir a equidade ou superioridade dos protocolos.

1. Fauser BC, et al. Advances in recombinant DNA technology: Corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum. Reprod. Update.*2009;**15**:309–321. [↑](#endnote-ref-1)
2. Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod. Biomed. Online.*2004;**8**:600–606. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61110-8. [↑](#endnote-ref-2)
3. Land JA, Courtar DA, Evers JL. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: Implications for pregnancy rates. *Fertil. Steril.*1997;**68**:278–281. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81515-4. [↑](#endnote-ref-3)
4. Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod. Biomed. Online.*2004;**8**:600–606. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61110-8. [↑](#endnote-ref-4)
5. Rizner TL, Brozic P, Doucette C, Turek-Etienne T, Muller-Vieira U, Sonneveld E, van der Burg B, Bocker C, Husen B. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. Steroids 2011;76: 607–615 [↑](#endnote-ref-5)
6. * [New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/)

   Yu S, Long H, Chang HY, Liu Y, Gao H, Zhu J, Quan X, Lyu Q, Kuang Y, Ai A.Hum Reprod. 2018 Feb 1;33(2):229-237. doi: 10.1093/humrep/dex367.PMID: 29300975 Clinical Trial. [↑](#endnote-ref-6)
7. [Effectiveness of progesterone-primed ovarian stimulation in assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433705/)

   **Cui L**, Lin Y, Wang F, Chen C.Arch Gynecol Obstet. 2021 Mar;303(3):615-630. doi: 10.1007/s00404-020-05939-y. Epub 2021 Jan 12. [↑](#endnote-ref-7)
8. Hum Reprod

   . 2018 Feb 1;33(2):229-237.

    doi: 10.1093/humrep/dex367.

   # New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles

   [Sha Yu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yu+S&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Hui Long](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Long+H&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Hannah Ya-Ning Chang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chang+HY&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Yali Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+Y&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Hongyuan Gao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gao+H&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Jing Zhu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhu+J&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Xinxin Quan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Quan+X&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Qifeng Lyu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lyu+Q&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1), [Yanping Kuang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kuang+Y&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1)[2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-2), [Ai Ai](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ai+A&cauthor_id=29300975)[1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300975/#full-view-affiliation-1) [↑](#endnote-ref-8)
9. [Clin Epidemiol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060798/) 2020; 12: 261–272.

   Published online 2020 Mar 3. doi: [10.2147/CLEP.S226414](https://doi.org/10.2147%2FCLEP.S226414)

   PMCID: PMC7060798

   PMID: [32184672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184672)

   # Comparison Between PPOS and GnRHa-Long Protocol in Clinical Outcome with the First IVF/ICSI Cycle: A Randomized Clinical Trial

   [Qianwen Xi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Xi%20Q%5BAuthor%5D),1 [Yu Tao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tao%20Y%5BAuthor%5D),1 [Meiting Qiu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Qiu%20M%5BAuthor%5D),1 [Yun Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang%20Y%5BAuthor%5D),1 and [Yanping Kuang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kuang%20Y%5BAuthor%5D)1 [↑](#endnote-ref-9)
10. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015;**104**(1):62–70 e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.022 [↑](#endnote-ref-10)
11. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovarian stimulation using medroxyprogesterone acetate and hMG in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a double-blind randomized crossover clinical trial. Medicine (Baltimore). 2016;**95**(9):e2939. doi: 10.1097/MD.0000000000002939 [↑](#endnote-ref-11)
12. 1. Xing W, Cai L, Sun L, Ou J. Comparison of Pregnancy Out- comes of High-Quality D5- and D6-Blastocyst Transfer in Hormone-Replacement Frozen-Thawed Cycles. Int J Clin Med. 2017;8(11):565–71

    [↑](#endnote-ref-12)
13. 1. Zhang H, Arhin SK, Zhao J, Hou X, Chen Y, Huang Z. Delayed development influences the outcome of different grades of D5 and D6 blastocysts during freeze-thaw cycle. Cell Mol Biol (Noisy-le- grand). 2019;65(4):1–5.

    [↑](#endnote-ref-13)
14. Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2022) 39:369–377

    **https://doi.org/10.1007/s10815-022-02397-0**

    **GENETICS**

    **Comparison of day 5 blastocyst with day 6 blastocyst: Evidence from NGS‐based PGT‐A results**

    **Jing Tong1,2 · Yichao Niu1,2 · Anran Wan1,2 · Ting Zhang1,2**  [↑](#endnote-ref-14)
15. Desai N, Ploskonka S, Goodman L, Attaran M, Goldberg JM, Austin C and Falcone T (2016) Delayed blastulation, multinucleation, and expansion grade are independently associated with live-birth rates in frozen blastocyst transfer cycles. Fertil Steril 106, 1370–8. [↑](#endnote-ref-15)
16. Haas J, Meriano J, Laskin C, Bentov Y, Barzilay E, Casper RF and Cadesky K

    (2016) Clinical pregnancy rate following frozen embryo transfer is higher with blastocysts vitrified on day 5 than on day 6. J Assist Reprod Genet 33, 1553–7. [↑](#endnote-ref-16)
17. WangX,ZhenJ,SunZ,YuQ,DengC,ZhouY,WangHandHeF(2016) Effects of fifth day (D5) or sixth day (D6) frozen–thawed blastocysts on neonatal outcomes. Zygote 24, 684–91. [↑](#endnote-ref-17)
18. Kaye L, Will EA, Bartolucci A, Nulsen J, Benadiva C and Engmann L (2017) Pregnancy rates for single embryo transfer (SET) of day 5 and day 6 blasto- cysts after cryopreservation by vitrification and slow freeze. J Assist Reprod Genet 34, 913– 9 [↑](#endnote-ref-18)