**Introdução**

A Organização Mundial de Saúde (OMS), define infertilidade como a incapacidade de se obter uma gravidez ou a impossibilidade de mantê-la até o parto depois de, pelo menos, doze meses de atividade sexual regular sem proteção, considerando como proteção o uso de qualquer método contraceptivo[[1]](#endnote-1). A infertilidade é uma condição que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Segundo dados publicados pela OMS em 2023, cerca de 17,5% da população mundial adulta tem este diagnóstico ao longo de suas vidas. Sendo, portanto, considerada como doença de grande relevância e que compromete o bem-estar individual e familiar dos casais[[2]](#endnote-2).

A introdução das técnicas de reprodução assistida foi um avanço significativo na assistência aos casais inférteis. O primeiro registro de um nascido vivo com o uso da técnica de fertilização *in vitro* (FIV) foi em 1978 na Inglaterra, realizada em ciclo natural com a obtenção de um único oócito, que foi fertilizado e o embrião obtido foi transferido para o útero de uma mulher com sucesso[[3]](#endnote-3). Desde então, houve sucessivos avanços tecnológicos, a fim de aprimorar os resultados no tratamento da infertilidade, tais como, o uso de hormônios para a estimulação dos ovários, a possibilidade de monitorizar a resposta ovariana com ecografia, o desenvolvimento da FIV com injeção intracitoplasmática do espermatozoide (ICSI), a possibilidade do diagnóstico genético dos embriões, entre outros3.

A estimulação ovariana controlada (EOC) é uma etapa fundamental no tratamento das mulheres com indicação de FIV, pois permite a hiperestimulação ovariana com o recrutamento e maturação de múltiplos folículos e oocitos. O processo otimiza o número de oócitos que serão captados e destinados para a fertilização, sendo dessa forma obtidos consequentemente mais embriões e aumentando, assim, a eficácia do tratamento[[4]](#endnote-4) [[5]](#endnote-5).

Em um ciclo menstrual espontâneo são produzidos cerca de 10 a 20 folículos antrais pelos ovários. Desta coorte de folículos, apenas um deles se torna dominante em relação aos demais e demonstra um crescimento contínuo até ocorrer a ovulação[[6]](#endnote-6). A EOC é um tratamento farmacológico, no qual administra-se gonadotrofinas exógenas acima de um limiar necessário para induzir o desenvolvimento dos folículos. Este tipo de procedimento é utilizado na FIV/ICSI, tendo como objetivo principal, o recrutamento e crescimento multifolicular e com isso obter a maximização do número de oócitos disponíveis para serem captados[[7]](#endnote-7). No entanto, o crescimento multifolicular resulta em elevada produção de esteróides sexuais, que podem levar a um aumento extemporâneo do hormônio luteinizante (LH) e provocar uma ovulação espontânea antes da coleta de oócitos. Sendo assim, durante a EOC é fundamental que haja a supressão hipofisária para prevenir a ovulação prematura[[8]](#endnote-8). Os agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) têm sido tradicionalmente usados em ciclos de estimulação ovariana para suprimir o pico do LH e ovulação8 [[9]](#endnote-9). Entretanto, os antagonistas apresentam um custo elevado o que encarece o tratamento de FIV, além de aumentar o número de injeções diárias e consequentemente aumentando o desgaste da paciente com o tratamento.

Em 2015, Kuang Y e colaboradores forneceram evidências inéditas com o uso oral do acetato de medroxiprogesterona (MPA), como bloqueio eficaz da elevação prematura do LH em mulheres submetidas a EOC para FIV [[10]](#endnote-10). A partir deste estudo, surgiram muitos outros avaliando este protocolo de estimulação com progesterona (PPOS), que se apresentou como alternativa aos ciclos com análogos do GnRH. O protocolo proposto mostrou ter várias vantagens para as pacientes, incluindo custos mais baixos, menos injeções e flexibilidade na escolha da progestina, da gonadotrofina e medicamento de gatilho [[11]](#endnote-11)  [[12]](#endnote-12) [[13]](#endnote-13) [[14]](#endnote-14) [[15]](#endnote-15).

Estudos que avaliaram o PPOS demonstraram supressão consistente de LH com a progesterona oral em diversos grupos de pacientes, incluindo mulheres com função ovariana normal [[16]](#endnote-16) [[17]](#endnote-17) , pobre respondedoras[[18]](#endnote-18), com idade materna avançada[[19]](#endnote-19), com endometriose[[20]](#endnote-20), com síndrome dos ovários policísticos[[21]](#endnote-21) [[22]](#endnote-22) e em ciclos para ovodoação[[23]](#endnote-23) .Entretanto os achados relatados na literatura são variáveis, enquanto alguns estudos mostraram melhores desfechos, outros não mostraram diferenças ou ainda menores taxas de gravidez com o uso do PPOS.

Os aspectos clínicos cruciais nos tratamentos de FIV são eficácia e segurança dos protocolos. Alguns estudos mostraram que o PPOS pode ser econômico em comparação com o antagonista de GnRH e com menores incidências de síndrome de hiperestímulo ovariano[[24]](#endnote-24) . Além disso, mostraram que este protocolo poderia produzir oócitos e embriões competentes comparáveis ​​àqueles com agonista de GnRH[[25]](#endnote-25) [[26]](#endnote-26) [[27]](#endnote-27). Em coorte comparando PPOS e protocolo de estimulação ovariana mínima, foram analisados os embriões quanto ao número, regularidade dos blastômeros, grau de fragmentação e classificação morfológica embrionária. Neste estudo, não foi encontrado diferença significativa na taxa de embriões considerados como *top quality*[[28]](#endnote-28).

Sabe-se que os hormônios esteróides são um dos fatores que controlam a maturação oocitária e o desenvolvimento embrionário. A progesterona está presente no fluído folicular e desempenha um papel crítico durante o desenvolvimento embrionário. *In vivo,* de acordo com estágio do desenvolvimento oocitário, ocorre uma mudança nas concentrações dos hormônios esteróides no conteúdo do líquido folicular. Portanto, a razão da progesterona e do estradiol está relacionado com o estágio de maturação dos oócitos[[29]](#endnote-29). A progesterona é o principal hormônio esteróide encontrado dentro do líquido folicular dos folículos pré-ovultórios[[30]](#endnote-30). Receptores de membrana para progesterona estão expressos nas células da granulosa na fase pré-ovulatória[[31]](#endnote-31) [[32]](#endnote-32). No entanto, não existem dados consistentes avaliando se a progesterona utilizada no PPOS terá algum efeito sobre o oócito e, consequentemente desenvolvimento embrionário.

Já é consolidado na literatura que as taxas de sucesso das técnicas de reprodução assistida são dependentes de inúmeros fatores, dentre eles, destaca-se a importância na qualidade dos embriões transferidos. A análise da qualidade de embriões em blastocisto, através de um sistema de classificação específico é utilizado para identificar os embriões com maior viabilidade para transferência e assim reduzir o número de embriões transferidos sem comprometer as taxas de gestação. A qualidade embrionária é primeiramente determinada através da qualidade morfológica do blastocisto.

A avaliação morfológica é técnica clássica de avaliação embrionária sendo vastamente utilizada para predizer taxas de aneuploidia, implantação, gestação e nascidos vivos, sendo considerado preditor de sucesso em ciclos de FIV[[33]](#endnote-33) [[34]](#endnote-34). Nos últimos anos, diversos sistemas de classificação morfológica foram testados. O sistema de classificação morfológica mais aceito e utilizado entre laboratório de FIV tem base na classificação de Gardner e Schoolcraft, 1999, que foi desenvolvida levando em consideração um sistema de *score* em 3 vias, na qualidade da massa celular interna (MCI) e na qualidade do trofectoderma (TE). Para cada estrutura em desenvolvimento, é dado uma nota de A-C considerando a qualidade morfológica do MCI e TE. No sistema e em suas variações, os blastocistos são classificados em 3 grupos: Alta qualidade (3AA, 4AA, 5AA), boa qualidade (3/4/5 AB, BA e BB) e baixa qualidade ( 3/4/5 AC, CA, BC, CB e CC)[[35]](#endnote-35).

Entretanto a qualidade embrionária é altamente dependente da qualidade dos gametas e o protocolo de estimulação pode desempenhar um papel neste quesito. Sendo assim, é fundamental saber se os medicamentos escolhidos na EOC para FIV irão comprometer a qualidade embrionária.

1. World Health Organization. Current Practices and controversies in Assisted Reproduction. (2002); Disponível em [www.who.int/reproductive\_health/infertility](http://www.who.int/reproductive_health/infertility). [↑](#endnote-ref-1)
2. World Health Organization.Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization. (2023); Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>. [↑](#endnote-ref-2)
3. Kamel RM. Assisted Reproductive Technology after the Birth of Louise Brown. J Reprod Infertil. (2013); 14(3):96-109. [↑](#endnote-ref-3)
4. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. Human Reproduction Update. 2021;27(1):48–66. [↑](#endnote-ref-4)
5. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr Rev. 2006;27(2):170-207. [↑](#endnote-ref-5)
6. Bhandari HM, Choudhary MK, Stewart JA. An overview of assisted reproductive technology procedures. The Obstetrician & Gynaecologist 2018; 20(3): 167-76. [↑](#endnote-ref-6)
7. Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Human Reproduction Open 2020; 2020(2). [↑](#endnote-ref-7)
8. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. Human Reproduction Update. 2021;27(1):48–66. [↑](#endnote-ref-8)
9. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr Rev. 2006;27(2):170-207. [↑](#endnote-ref-9)
10. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, 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;104:62–70. [↑](#endnote-ref-10)
11. [**Progestin** **primed** ovarian stimulation using corifollitropin alfa in PCOS women effectively prevents LH surge and reduces injection burden compared to GnRH antagonist protocol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8611037/)

    Ting-Chi Huang, Mei-Zen Huang, Kok-Min Seow, Ih-Jane Yang, Song-Po Pan, Mei-Jou Chen, Jiann-Loung Hwang, Shee-Uan Chen

    Sci Rep. 2021; 11: 22732. Published online 2021 Nov 23. doi: 10.1038/s41598-021-02227-w

    PMCID:

    PMC8611037 [↑](#endnote-ref-11)
12. Evans MB, Parikh T, DeCherney AH, Csokmay JM, Healy MW, Hill MJ. Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online.*2019;38(5):691–698. [↑](#endnote-ref-12)
13. [Effectiveness of progesterone-primed **ovarian stimulation** in **assisted reproductive technology**: a systematic review and **meta-analysis**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7960625/)

    Ling Cui, Yonghong Lin, Fang Wang, Chen Chen

    Arch Gynecol Obstet. 2021; 303(3): 615–630. Published online 2021 Jan 12. doi: 10.1007/s00404-020-05939-y

    PMCID:

    PMC7960625 [↑](#endnote-ref-13)
14. Alexandru P, Cekic SG, Yildiz S, Turkgeldi E, Ata B. Progestins versus GnRH analogues for pituitary suppression during ovarian stimulation for assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2020;40:894–903. [↑](#endnote-ref-14)
15. [Arch Gynecol Obstet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7960625/) 2021; 303(3): 615–630.

    Published online 2021 Jan 12. doi: [10.1007/s00404-020-05939-y](https://doi.org/10.1007%2Fs00404-020-05939-y)

    PMCID: PMC7960625

    PMID: [33433705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433705)

    Effectiveness of progesterone-primed ovarian stimulation in assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis

    [Ling Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui%20L%5BAuthor%5D),1 [Yonghong Lin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin%20Y%5BAuthor%5D),1 [Fang Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang%20F%5BAuthor%5D),corresponding author#1 and [Chen Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen%20C%5BAuthor%5D)corresponding author#2 [↑](#endnote-ref-15)
16. Eftekhar M, Hoseini M, Saeed L. Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: an RCT. *Int J Reprod Biomed.*2019;17(9):671–676. doi: 10.18502/ijrm.v17i9.5103.  [↑](#endnote-ref-16)
17. 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.*2016;95(9):e2939. doi: 10.1097/MD.0000000000002939. [↑](#endnote-ref-17)
18. Chen Q, Chai W, Wang Y, Cai R, Zhang S, Lu X, et al. Progestin vs. Gonadotropin-releasing hormone antagonist for the prevention of premature luteinizing hormone surges in poor responders undergoing in vitro fertilization treatment: a randomized controlled trial. *Front Endocrinol.*2019;10:796. doi: 10.3389/fendo.2019.00796. [↑](#endnote-ref-18)
19. Peng Q, Cao X, Wang J, Wang L, Xu J, Ji X, et al. Progestin-primed ovarian stimulation vs mild stimulation in women with advanced age above 40: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol: RB&E.*2019;17(1):91. doi: 10.1186/s12958-019-0518-3.  [↑](#endnote-ref-19)
20. Mathieu d’Argent E, Ferrier C, Zacharopoulou C, Ahdad-Yata N, Boudy AS, Cantalloube A, et al. Outcomes of fertility preservation in women with endometriosis: comparison of progestin-primed ovarian stimulation versus antagonist protocols. *J Ovarian Res.*2020;13(1):18. doi: 10.1186/s13048-020-00620-z. [↑](#endnote-ref-20)
21. Jialyu Huang\* Qin Xie\* Jiaying Lin Xuefeng Lu Jing Zhu Hongyuan Gao Renfei Cai Yanping Kuang. Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study This article was published in the following Dove Press journal: Drug Design, Development and Therapy. Drug Design, Development and Therapy 2019:13 4461–4470 [↑](#endnote-ref-21)
22. [**Progestin** **primed** ovarian stimulation using corifollitropin alfa in PCOS women effectively prevents LH surge and reduces injection burden compared to GnRH antagonist protocol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8611037/)

    Ting-Chi Huang, Mei-Zen Huang, Kok-Min Seow, Ih-Jane Yang, Song-Po Pan, Mei-Jou Chen, Jiann-Loung Hwang, Shee-Uan Chen

    Sci Rep. 2021; 11: 22732. Published online 2021 Nov 23. doi: 10.1038/s41598-021-02227-w

    PMCID:

    PMC8611037 [↑](#endnote-ref-22)
23. . Begueria R, Garcia D, Vassena R, Rodriguez A. Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.*2019;34(5):872–880. doi: 10.1093/humrep/dez034. [↑](#endnote-ref-23)
24. Eftekhar M, Hoseini M, Saeed L. Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: an RCT. *Int J Reprod Biomed.*2019;17(9):671–676. doi: 10.18502/ijrm.v17i9.5103.  [↑](#endnote-ref-24)
25. Guo H, Wang Y, Chen Q, et al. Use of medroxyprogesterone acetate in women with ovarian endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Sci Rep. 2017;7(1):11927. doi:10.1038/s41598-017-12151-7 [↑](#endnote-ref-25)
26. 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-26)
27. # Chen Q, Chai W, Wang Y, et al. Progestin vs. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surges in Poor Responders Undergoing in vitro Fertilization Treatment: A Randomized Controlled Trial. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:796. Published 2019 Nov 22. doi:10.3389/fendo.2019.00796

    [↑](#endnote-ref-27)
28. [**Progestin**-**Primed** **Ovarian Stimulation** Versus Mild **Stimulation** **Protocol** in Advanced Age Women With Diminished **Ovarian** Reserve Undergoing Their First *In Vitro* Fertilization Cycle: A Retrospective Cohort **Study**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818948/)

    Xiaoyu Tu, Bingbing You, Miaomiao Jing, Chenxi Lin, Runju Zhang

    Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 801026. Published online 2022 Jan 24. doi: 10.3389/fendo.2021.801026

    PMCID:

    PMC8818948 [↑](#endnote-ref-28)
29. Andersen CY. Levels of steroid-binding proteins and steroids in human preovulatory follicle fluid and serum as predictors of success in in vitro fertilization-embryo transfer treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71(5): 1375-1381.

    Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, Cremades N, Martinez F, Bernabeu R, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. Hum Reprod. 2002; 17(4): 1017- 1022.

    Flores-Herrera H, Diaz-Cervantes P, De la Mora G, ZagaClavellina V, Uribe-Salas F, Castro I. A possible role of progesterone receptor in mouse oocyte in vitro fertilization regulated by norethisterone and its reduced metabolite. Contraception. 2008; 78(6): 507-512. [↑](#endnote-ref-29)
30. [Int J Fertil Steril.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850344/) 2013 Jul-Sep; 7(2): 74–81.

    Published online 2013 Jul 31.

    PMCID: PMC3850344

    PMID: [24520467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24520467)

    The Effects of Progesterone on Oocyte Maturation and Embryo Development

    [Mojdeh Salehnia](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Salehnia%20M%5BAuthor%5D), Ph.D.1,\* and [Saeed Zavareh](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zavareh%20S%5BAuthor%5D), Ph.D. [↑](#endnote-ref-30)
31. Rekawiecki R, Kowalik MK, Kotwica J. Nuclear progesterone receptor isoforms and their functions in the female reproductive tract. Pol J Vet Sci. 2011; 14(1): 149-158. [↑](#endnote-ref-31)
32. Dressing GE, Goldberg JE, Charles NJ, Schwertfeger KL, Lange CA. Membrane progesterone receptor expression in mammalian tissues: a review of regulation and physiological implications. Steroids. 2011; 76(1-2): 11-17. [↑](#endnote-ref-32)
33. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil Steril. 2000 Jun;73(6):1155-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5. PMID: 10856474. [↑](#endnote-ref-33)
34. Gardner D.K, Schoolcraft W.B **In vitro culture of human blastocyst.** in: Jansen R Mortimer D Towards reproductive certainty infertility and genetics beyond 1999. Parthenon Press, Carnforth1999: 378-388 [↑](#endnote-ref-34)
35. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Hum Reprod. 2011 Jun;26(6):1270-83. doi: 10.1093/humrep/der037. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502182. [↑](#endnote-ref-35)