

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de revisão bibliográfica

**Suporte da fase lútea em ciclos de fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozóides**

Maria Catarina Soares Lamego Pinto

Porto, 2014



**Nome:** Maria Catarina Soares Lamego Pinto

**Grau académico:** Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto

**Morada:** Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Suporte da fase lútea em ciclos de fertilização *in vitro*/injeção  
intracitoplasmática de espermatozoides

**Orientador:** Dr. Joaquim de Jesus Gonçalves

**Grau académico:** Assistente Graduado, sub-especialista em Medicina Materno-fetal  
e Medicina da Reprodução

**Afiliação:** CHP – Unidade Maternidade de Júlio Dinis

**Morada:** Largo da Maternidade, 4050-371 Porto



## **Agradecimentos**

Ao meu tutor, o Dr. Joaquim Gonçalves, pela paciência, disponibilidade, incentivo e apoio incondicional até ao último minuto.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Sofia Cerdeira, pelo material cedido para a realização desta revisão.

Ao Luís Teófilo, pela ajuda com a formatação do texto.

À minha amiga Alexandra Azevedo, pelo apoio informático e por estar sempre disponível.

Ao meu amigo André Figueiredo, pela revisão do texto e pelo apoio incansável.

À minha família, namorado e amigos, pelo encorajamento e por me acompanharem nesta caminhada.

Muito obrigada!



## Resumo

Os ciclos de fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoides associam-se a uma disfunção da fase lútea, o que interfere com a implantação do embrião e com a manutenção da fase precoce da gravidez. Assim, para assegurar o sucesso destas técnicas, é necessário fornecer um eficiente suporte da fase lútea. Os objetivos desta revisão são reunir as evidências científicas e as indicações mais relevantes e atuais em relação ao suporte da fase lútea após ciclos de fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoides, nomeadamente em relação ao(s) agente(s) a utilizar, às vias de administração, às doses e à duração e timing ideais do tratamento. Após uma análise detalhada conclui-se que a progesterona é o agente mais indicado para o suporte da fase lútea, havendo benefício na utilização da progesterona sintética. A administração intravaginal da progesterona parece ser a via mais adequada na maioria das mulheres. O suporte da fase lútea pode ser iniciado no momento da indução da maturação final dos oócitos, no momento da sua remoção ou no momento da transferência do(s) embrião(ões) e deve ser mantida até ao primeiro teste positivo para a gonadotrofina coriônica humana beta ou até à deteção do batimento cardíaco fetal. A adição da gonadotrofina coriônica humana ou do estrogénio à progesterona não melhoram os resultados reprodutivos. Contudo, a adição de agonistas da hormona libertadora da gonadotrofina parece aumentar a taxa de gravidezes e de nascimentos. Por fim, quando a maturação final dos oócitos é feita por agonistas da GnRH é necessário utilizar um esquema de suporte da fase lútea modificado.

**Palavras-chave:** suporte da fase lútea, reprodução assistida, fertilização *in vitro*, injeção intracitoplasmática de espermatozoides, progesterona.



## **Abstract**

In-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles are associated with luteal phase dysfunction, which interferes with embryo implantation and maintenance of early pregnancy. Thus, to ensure the success of these techniques, is necessary to provide an efficient luteal phase support. The objectives of this review are to gather the scientific evidence and the most relevant and current indications related to luteal phase support after in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles particularly, agent(s) to be used, routes of administration, doses and timing and duration of optimal treatment. After detailed analysis it was concluded that progesterone is the most suitable agent for luteal phase support and there is a benefit of synthetic progesterone. Intravaginal administration of progesterone seems to be the most suitable route in most women. Luteal phase support may be started at the time of final oocyte maturation, at the time of its retrieval or at the time of embryo(s) transfer and must be maintained until the first beta-hCG positive test or until the detection of the fetal heartbeat. The addition of human chorionic gonadotropin or estrogen to progesterone does not improve outcomes. However, the addition of gonadotropin-releasing hormone agonist appears to increase the pregnancy rate and live birth rate. Finally, when GnRH agonist is used for triggering of final oocyte maturation, a modified luteal phase support is necessary.

**Keywords:** luteal phase support, assisted reproduction, in-vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, progesterone.



## Índice

Introdução.....	15
Metodologia.....	17
FIV/ICSI e disfunção da fase lútea.....	19
Suporte da fase lútea na FIV/ICSI .....	21
Progesterona VS hCG .....	21
Progesterona.....	23
Vias de administração .....	23
Via oral .....	23
Via intramuscular .....	24
Via intravaginal .....	25
Via subcutânea.....	27
Esquemas standard.....	27
Práticas mundiais .....	27
Quando iniciar e quando suspender.....	29
Associação de agentes .....	31
Gonadotrofina coriônica humana.....	31
Estradiol .....	31
Agonistas da GnRH.....	32
Suporte da fase lútea modificado .....	35
Conclusão .....	39
Referências bibliográficas .....	43



## **Índice de abreviaturas**

**FIV** – fertilização *in vitro*

**PMA** – procriação medicamente assistida

**ICSI** – injeção intracitoplasmática de espermatozoides

**LH** – hormona luteínizante

**hCG** – gonadotrofina coriónica humana

**SHO** – síndrome da hiperestimulação ovárica

**FDA** – Food and Drug Administration

**IU** – unidade(s) internacional(ais)



## Introdução

A primeira gravidez e o primeiro nascimento resultantes de técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) datam de 1976 e 1978, respetivamente<sup>1, 2</sup>. Desde então, mais de quatro milhões de gravidezes foram alcançadas com recurso a esta e a outras técnicas de procriação medicamente assistida (PMA). Com o passar dos anos, as taxas de sucesso destas técnicas foram aumentando e aumentaram também as indicações para a realização destes procedimentos. Atualmente a PMA contribui para 1-3% dos nascimentos nos Estados Unidos e na Europa<sup>3</sup>.

O processo da FIV consta de várias etapas: a estimulação ovárica controlada com gonadotrofinas exógenas que visa a estimulação do crescimento folicular e o desenvolvimento e maturação de vários oócitos; a aspiração folicular do ovário para colheita dos oócitos; a colheita do sémen; a FIV propriamente dita e, por fim, a transferência de embriões<sup>3</sup>. Em alguns casos o espermatozoide pode ser introduzido (microinjetado) diretamente no interior do citoplasma do oócito por um procedimento designado por injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Apesar de terem sofrido uma grande evolução e aperfeiçoamento nos últimos anos, as técnicas de FIV/ICSI têm ainda algumas limitações. Estes procedimentos interferem com o ciclo ovulatório normal e associam-se a uma disfunção da fase lútea.

O corpo lúteo é um órgão altamente secretor e em resposta à estimulação pela hormona luteinizante (LH), produzida pela adeno-hipófise, produz grandes quantidades de hormonas sexuais femininas, estrogénio e sobretudo progesterona. Quando ocorre uma gravidez, a gonadotrofina coriónica humana (hCG), secretada pelo blastócito em desenvolvimento, atua sobre o corpo lúteo, prolongando a sua vida, em geral, pelo menos durante os primeiros dois a quatro meses de gestação, fazendo com que este secrete quantidades ainda maiores de progesterona e estrogénio.

A progesterona produzida pelo corpo lúteo é essencial à implantação e ao desenvolvimento inicial do ovo fertilizado. Em resposta a esta hormona, as glândulas endometriais tornam-se tortuosas e secretoras e verifica-se um aumento da vascularização do estroma, o que torna o endométrio morfológica e funcionalmente preparado para a implantação e para o suporte do desenvolvimento precoce do embrião<sup>4</sup>. Para além disso, a progesterona estimula a expressão de alguns genes relacionados com moléculas de adesão celular importantes para que ocorra implantação<sup>5</sup>, mantém o endométrio quiescente, impedindo a expulsão do embrião implantado<sup>6, 7</sup>, aumenta a produção de óxido nítrico<sup>8, 9</sup> e conseqüentemente o fluxo sanguíneo e o aporte de oxigénio e ainda interfere na resposta imune levando à produção de citocinas não-inflamatórias pelos linfócitos T *helper* 2, potenciando desta forma a sobrevivência do embrião<sup>10, 11</sup>.

Quando existe insuficiência do corpo lúteo e conseqüentemente uma quantidade insuficiente de progesterona no momento da implantação ou até as sete semanas de gestação, ocorrem situações de infertilidade e de aborto, respetivamente<sup>12</sup>. A partir das sete semanas de gestação, a placenta assegura a produção de estrogénio e progesterona sendo, por si só, suficiente para manter a gestação. O corpo lúteo involui lentamente depois de 13 a 17 semanas<sup>6</sup>.

Assim, o sucesso da FIV/ICSI aparece associado a esta problemática, assumindo-se como necessário o suporte da fase lútea após ciclos de FIV/ICSI, uma vez que foi demonstrado que aumenta efetivamente a taxa de gravidez clínica e de nascimentos<sup>13, 14</sup>.

No entanto, apesar da importância do suporte da fase lútea após ciclos de FIV/ICSI ser atualmente inquestionável, permanecem ainda controvérsias no que respeita ao tipo de agente(s) a utilizar, ao benefício das associações, à via de administração mais favorável, à dose ideal e à duração e ao timing do tratamento mais adequados. É essencialmente sobre estes aspetos que se irá focar esta revisão bibliográfica, com o objetivo de reunir as evidências e as indicações mas atuais sobre este tema.

## **Metodologia**

Os artigos utilizados nesta revisão foram obtidos primariamente através de uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed com as seguintes palavras-chave: “luteal phase support”, “assisted reproduction”, “in-vitro fertilization”, “intracytoplasmic sperm injection”, “progesterone”. A pesquisa foi limitada ao período de 1 de Janeiro de 2004 a 1 de Junho de 2014. Os artigos foram selecionados através do título e/ou resumo, de acordo com sua relevância e originalidade em relação ao tema. Foram também utilizados dados dos manuais de texto: “Textbook of Medical Physiology – Tenth Edition” e “Textbook of Assisted Reproductive Technologies – Third Edition”.

Secundariamente foram incluídas publicações de sumo interesse identificadas nas referências dos artigos selecionados.



## **FIV/ICSI e disfunção da fase lútea**

A utilização de técnicas de PMA com recurso a estimulação ovárica controlada como a FIV/ICSI associam-se a uma disfunção da fase lútea. Esta disfunção ocorre por várias razões: depleção de células da granulosa no momento da aspiração dos folículos<sup>15</sup>, células estas que posteriormente iriam sofrer um processo de luteínização e constituir o corpo lúteo; dessensibilização da hipófise e supressão da libertação de LH com luteólise prematura, em pacientes sobre longos protocolos com agonistas da GnRH e sobretudo devido aos níveis suprafisiológicos de esteroides, produzidos pelos múltiplos corpos lúteos formados, que exercem um forte feedback negativo ao nível do eixo hipotálamo-hipófise, podendo ainda ter um efeito negativo sobre a recetividade endometrial<sup>16</sup>.

O comprometimento da fase lútea origina uma produção insuficiente de estrogénio e de progesterona que por sua vez leva a um desenvolvimento inadequado do endométrio, a uma assincronia entre a recetividade endometrial e a transferência do embrião<sup>17</sup> e a uma série de outros efeitos, decorrentes da diminuição destas hormonas, que prejudicam a implantação e a manutenção da gravidez inicial. Adicionalmente, a diminuição da LH interfere ainda com a regulação de fatores de crescimento<sup>18</sup> e de citocinas<sup>19</sup> importantes na implantação.



## **Suporte da fase lútea na FIV/ICSI**

### **Progesterona VS hCG**

O suporte da fase lútea pode ser feito através da estimulação do corpo lúteo com injeções seriadas de hCG, que resulta num aumento da produção de estrogénio e progesterona endógenos, ou então através da reposição exógena de progesterona. Ao longo dos anos, vários estudos demonstraram que tanto a hCG quanto a progesterona são efetivas no suporte da fase lútea e aumentam significativamente as taxas de gravidez clínica. Contudo, foi também demonstrado que o tratamento com hCG se associava a um risco aumentado de desenvolver a síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO)<sup>12, 20-24</sup>, não sendo por isso recomendada a sua utilização em mulheres com uma resposta aumentada ou até normal à estimulação ovárica controlada, uma vez que apresentam um número relativamente alto de folículos em desenvolvimento e um nível sérico de estradiol alto. A suplementação com progesterona exógena, apesar de não assegurar a não ocorrência desta síndrome, está associada a um risco significativamente menor, podendo ser utilizada independentemente da resposta à estimulação ovárica<sup>25</sup>.

A revisão sistemática mais recente da base de dados Cochrane, realizada por Van der Linden *et al.*, incluindo 32 estudos envolvendo 9839 mulheres, mostrou um efeito significativo em favor da utilização da progesterona, favorecendo a progesterona sintética em relação à progesterona micronizada<sup>14</sup>.

Em 2012, Vaisbuch *et al.* compararam as práticas clínicas para o suporte da fase lútea após ciclos de FIV em 84 centros de FIV, em 35 países, representando um total de 51,155 ciclos de FIV/ano, tendo constatado que a suplementação da fase lútea era feita com progesterona em 95% dos ciclos e apenas em 5% dos ciclos com hCG<sup>26</sup>. No presente ano, foi realizada pelos mesmos autores uma atualização destes dados, desta vez incluindo 408 centros de FIV, em 82 países, representando um total de 284,600 ciclos de FIV/ano, tendo-se verificado que a suplementação da fase lútea

era feita quase exclusivamente com progesterona e que a hCG não era mais utilizada como agente exclusivo<sup>27</sup>.

Contudo, C Yding Andersen e K Vilbour Andersen publicaram, em Janeiro do presente ano, uma revisão de novas opções para melhorar o suporte da fase lútea após ciclos de estimulação ovárica, onde a utilização da hCG volta a ser indicada como uma possibilidade apesar de em circunstâncias de utilização diferentes<sup>28</sup>.

Quanto maior o bolus de hCG utilizado para induzir a maturação final do oócito, maior é o suporte fornecido ao terço inicial da fase lútea mas maior é também o risco de desenvolver a SHO. Ainda assim, independentemente da dose de hCG utilizada, existe um período de deficiência desta gonadotrofina durante o terço médio da fase lútea. Não existem agentes registados para cobrir esta deficiência mas alguns autores sugerem a administração de uma baixa dose de hCG para alcançar a atividade da LH no seu intervalo fisiológico. Isto pode ser alcançado, por exemplo, com doses de 100 IU/dia, resultando numa manutenção da concentração de hCG em torno dos 6-7 IU/l, durante a fase lútea<sup>29</sup>, preferencialmente em combinação com 5000 IU de hCG ou com um agonistas da GnRH para induzir a maturação final do oócito. Este esquema difere em muito do esquema de utilização convencional da hCG onde são utilizadas doses em torno das 1500 IU, uma a duas vezes ao dia durante a fase lútea, que resultam numa concentração de hCG circulante de cerca de 50-100 IU/l e que, portanto, se associam a um elevado risco de desenvolver a SHO. A utilização de doses de hCG que alcancem a atividade fisiológica da LH parece ser suficiente para estimular a produção de progesterona pelo corpo lúteo, resultando num suporte da fase lútea eficiente com um baixo risco de desenvolver a SHO, especialmente durante o período crítico da implantação.

Apesar desta opção parecer viável, são ainda necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia antes de a aplicar à prática clínica.

## Progesterona

### Vias de administração

A progesterona pode ser administrada por via oral, intramuscular, intravaginal, intrarretal, transdérmica, sublingual, nasal e subcutânea. De todas estas, apenas três - oral, intramuscular e vaginal - têm sido amplamente utilizadas.

### Via oral

A via oral é a via tecnicamente mais fácil para a administração da progesterona e geralmente a mais bem aceite pelas pacientes<sup>30</sup>. Contudo, a sua utilização é condicionada por uma absorção irregular, pela baixa biodisponibilidade oral e pelos efeitos laterais a que se associa frequentemente<sup>31</sup>.

Apesar do processo de micronização ter permitido aumentar significativamente a sua absorção, a administração oral da progesterona continuou a mostrar-se pouco efetiva<sup>31</sup>. Esta situação deve-se ao fato desta hormona estar sujeita a um efeito de primeira-passagem pelo fígado, em que uma grande percentagem da dose administrada é metabolizada e enviada para a circulação porta<sup>20</sup>, o que resulta numa baixa biodisponibilidade (<10% de progesterona ativa) e na formação de uma alta taxa de metabolitos que estão associados a efeitos secundários como náuseas, retenção de líquidos, sonolência (comparável à associada às benzodiazepinas)<sup>32</sup>, sedação<sup>32</sup> e ainda a um efeito teratogénico, quando a sua utilização é feita no período pré-natal<sup>33, 34</sup>. Estes efeitos limitam a dose máxima de progesterona que se pode administrar por esta via.

Para além disso, alguns ensaios randomizados mostraram que a progesterona oral micronizada estava associada a taxas de implantação e de gravidez significativamente mais baixas, a taxas de aborto mais elevadas, ou ambas, quando comparada com a administração intramuscular ou vaginal<sup>24, 35, 36</sup>.

Simultaneamente, foram realizados vários estudos para avaliar a eficácia da administração oral de progestagénios sintéticos, entre os quais, a didrogesteron<sup>30, 37-39</sup> e o acetato de clormadinona<sup>25</sup>. Estes agentes são estrutural e farmacologicamente semelhantes à progesterona natural, contudo têm alterações na sua formulação que lhes concede uma maior estabilidade e eficácia quando administrados por via oral (maior biodisponibilidade)<sup>30</sup> e acredita-se que tenham uma eficácia pelo menos semelhante à da administração por via intravaginal<sup>30, 37-39</sup> ou intramuscular<sup>25</sup> da progesterona.

Um outro fator que parece influenciar os melhores resultados obtidos com a didrogesteron comparativamente com a progesterona micronizada é a razão estrogénio:progesterona. Esta razão mantém-se relativamente constante ao longo da fase lútea nas grávidas a fazer suporte com didrogesteron. No entanto, verifica-se uma rápida redução da mesma nas grávidas a fazer progesterona micronizada. As doses de didrogesteron geralmente utilizadas variam entre 20-30mg/dia<sup>12</sup>.

Durante muitos anos, a progesterona micronizada foi preferida em relação à progesterona sintética uma vez que muitos dos compostos sintéticos não reproduziam precisamente a constelação de atividades biológicas produzidas pela progesterona natural<sup>40</sup> e pela possibilidade de estes agentes estarem associados a efeitos adversos como a masculinização<sup>41</sup>. Por este motivo, existem ainda poucos estudos nesta área e são necessárias mais investigações para validar estes achados que parecem promissores.

### **Via intramuscular**

A administração intramuscular da progesterona oferece níveis séricos de progesterona muito elevados e está associada a um desenvolvimento endometrial normal e a altas taxas de gravidez<sup>42</sup>. Esta via ganhou e manteve a sua popularidade sobretudo pelos níveis consistentes e facilmente mensuráveis de progesterona a que se associa. Contudo, os níveis séricos de progesterona após ciclos de FIV mostraram não se correlacionar com os resultados reprodutivos em vários estudos<sup>43</sup> e podem ainda estar associados a maiores efeitos secundários sistémicos. Para além disso, a

utilização desta via origina frequentemente efeitos adversos marcados e que podem persistir por longos períodos de tempo, mesmo após a descontinuação do tratamento<sup>44</sup>: dor e desconforto causado pelas injeções intramusculares; reações inflamatórias severas e abscessos estéreis no local da picada<sup>45</sup>; reações de hipersensibilidade tardia, quando o tratamento é prolongado e são necessárias várias aplicações de progesterona em óleo<sup>46, 47</sup>; lesão do nervo ciático, com prejuízo da função sensorial ou motora das extremidades inferiores<sup>48</sup>. Adicionalmente tem também a desvantagem de não poder ser administrado pela própria paciente.

A formulação mais utilizada é a progesterona em óleo, em doses de 50-100mg administradas em uma aplicação diária.

### **Via intravaginal**

Apesar da administração intramuscular da progesterona estar associada a níveis séricos de progesterona mais elevados, a administração intravaginal fornece níveis mais altos da hormona nos tecidos locais e ao nível do endométrio<sup>49</sup>. Isto acontece devido ao transporte direto através do epitélio vaginal para a circulação uterina, descrito como o efeito de “primeira passagem” uterina, pelo qual a progesterona alcança diretamente o útero após a administração vaginal, sem sofrer o processo de primeira passagem pelo fígado. Este efeito local substancial pode induzir a transformação secretora completa do endométrio<sup>50</sup> e aumenta a recetividade endometrial mesmo sobre níveis extraordinariamente elevados de estradiol sérico<sup>51, 52</sup>.

Foram realizados vários estudos utilizando diferentes metodologias e diferentes doses e frequências de administração da hormona para determinar a eficácia desta via de administração da progesterona comparativamente com a via intramuscular, tendo-se concluído que a administração intravaginal é pelo menos tão eficaz como a administração intramuscular<sup>14, 52-57</sup>.

Quando comparada com a via intramuscular, a administração da progesterona por via intravaginal é mais fácil, oferece maior conforto e é melhor

tolerada pela maioria das mulheres<sup>57</sup>. Ainda assim, a aplicação do produto pode causar algum incômodo e pode ocorrer saída do material pela vagina. Esta situação poderá originar, para além do desconforto, uma diminuição da eficácia do método, uma vez que uma menor quantidade da hormona é absorvida<sup>25</sup>. Adicionalmente, outras desvantagens estão associadas à utilização desta via de administração da progesterona como um aumento do risco de infeções do trato genital, quando não há uma limpeza adequada da vagina<sup>58</sup>, um maior risco de sangramento vaginal<sup>45</sup> e um maior custo associado<sup>17</sup>.

Nos últimos anos, as formulações para aplicação intravaginal têm-se tornado mais consistentes e práticas. Atualmente, as únicas formulações aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) são: o gel bioadesivo (Crinone) e a progesterona micronizada em comprimido de inserção vaginal (Endometrin), que requerem uma ou mais administrações diárias<sup>53</sup>. Entre as duas, o gel bioadesivo é o melhor tolerado pela maioria das pacientes, contudo está associado a uma maior taxa de hemorragias vaginais precoces em mulheres não grávidas<sup>59</sup>.

A administração vaginal de formulações de óleo em cápsula (Prometrium), várias vezes ao dia e a aplicação de supositórios contendo progesterona, duas vezes ao dia, apesar de não estarem aprovadas pela FDA, têm sido também frequentemente utilizadas na prática clínica<sup>60, 61</sup>. No entanto, esta última parece estar associada a níveis mais inconstantes de progesterona ao longo do tempo<sup>62</sup>.

Posteriormente surgiu o anel vaginal, projetado para oferecer uma libertação contínua de progesterona e dessa forma possibilitar uma menor frequência de administrações. Esta formulação oferece maior conforto para as pacientes e poderá associar-se a uma maior aderência terapêutica<sup>63, 64</sup>.

Os esquemas de suplementação vaginal incluindo: 200mg de progesterona com óleo em cápsula, três vezes ao dia; 90mg de progesterona em gel bioadesivo (Crinone 8%), uma vez ao dia; 100mg de progesterona micronizada em comprimidos de inserção vaginal (Endometrin), duas a três vezes ao dia; e o anel vaginal, semanal, mostraram estar associados a taxas de implantação e de gravidez semelhantes<sup>14, 53,</sup>

<sup>65, 66</sup>.

### Via subcutânea

Algumas pacientes mostram-se relutantes em utilizar preparações vaginais. Esta situação pode ocorrer por razões culturais e/ou religiosas, pelo receio da não eficácia do método, pelo desconforto da administração, pelo corrimento vaginal associado e ainda, raramente, por intolerabilidade. Por este motivo, vias de administração alternativas têm sido estudadas.

Recentemente, um estudo realizado por Gillian Lockwood, M.D. *et al.*, demonstrou que a administração subcutânea de 25mg de progesterona (Protulex) tem uma eficácia semelhante, no que se refere às taxas de gravidez e de nascimentos, comparativamente com a administração intravaginal de Crinone 8%, uma vez ao dia. Para além disso, as mulheres incluídas no estudo referiram sentir-se confiantes e confortáveis na realização da auto-administração das injeções<sup>58</sup>.

A opção da administração subcutânea da progesterona veio alargar o espectro de terapêuticas disponíveis e pode oferecer vantagens para alguns grupos de pacientes, contudo a sua utilização ainda é bastante limitada.

### Esquemas standard

Os esquemas standard de suplementação da fase lútea com progesterona após ciclos de FIV/ICSI são: administração vaginal de formulações de progesterona e óleo em cápsula, 600mg/dia – 200mg três vezes ao dia; ou administração vaginal de gel bioadesivo (Crinone 8%), 90mg/dia; ou administração intramuscular de 50mg de progesterona. Estas formulações têm igual eficácia sobre os resultados reprodutivos e estão associadas a menos efeitos laterais<sup>67, 68</sup>.

### Práticas mundiais

Na avaliação feita por Vaisbuch *et al.* em 2012 comparando as práticas clínicas para o suporte da fase lútea após ciclos de FIV, constatou-se que a administração de progesterona por via vaginal para o suporte da fase lútea era utilizada como agente exclusivo em 64% dos ciclos e em outros 16% dos ciclos era utilizada em combinação

com a administração de progesterona intramuscular (15%) ou oral (1%); como agente único, a progesterona por via intramuscular era utilizada em 13% dos ciclos e por via oral em 2% dos ciclos<sup>26</sup>. Na atualização destes dados, realizada no presente ano pelos mesmos autores, verificou-se que a progesterona por via intravaginal era utilizada em mais de 90% dos ciclos, em 77% dos ciclos como agente exclusivo e em 17% dos ciclos em combinação com a administração intramuscular da progesterona<sup>27</sup>.

## **Quando iniciar e quando suspender**

Nos ciclos ovulatórios naturais, o endométrio é receptivo à implantação por apenas alguns dias antes da decidualização. Esta janela ótima de implantação ocorre entre o sexto e o décimo dia após a ovulação. Isto sugere que o suporte com progesterona deve ser iniciado precocemente na fase lútea, segundo alguns autores, preferencialmente até 48 horas após a indução da maturação final do oócito<sup>69</sup>.

Está descrito na literatura que o suporte da fase lútea é iniciado no momento da indução da maturação final dos oócitos, no momento da sua remoção ou então no momento da transferência do(s) embrião(ões), tendo-se concluído que estas hipóteses têm uma eficácia semelhante entre si<sup>70</sup>. Por outro lado, verificou-se que as taxas de gravidez diminuem significativamente quando a suplementação da fase lútea com progesterona é iniciada após 6 dias da remoção do oócito<sup>71</sup>. Na avaliação feita por Vaisbuch *et al.*, no presente ano, constatou-se que a maioria dos centros de fertilização a nível mundial (80% dos ciclos) inicia o suporte da fase lútea com progesterona no dia da remoção dos oócitos<sup>27</sup>.

A duração ótima da suplementação com progesterona na mulher grávida após ciclos de FIV/ICSI constitui uma questão que gera também controvérsia, tendo motivado a realização de vários estudos. Teoricamente, a suplementação com progesterona apenas oferece benefício no período entre a clearance do hCG exógeno administrado e o aumento da produção de hCG endógeno<sup>72</sup>. Contudo, na literatura existente, a suplementação com progesterona é variavelmente suspensa na altura da obtenção de um beta-hCG positivo<sup>72-75</sup>, na altura da realização da primeira ecografia (entre as 5-7 semanas de gestação)<sup>76</sup> ou mantida até às 8<sup>49, 77</sup> ou até mesmo às 12 semanas de gestação<sup>20, 78-81</sup>.

Tradicionalmente, os protocolos de suplementação de longa duração eram os mais utilizados, uma vez que a maioria dos clínicos preferiam “pecar pelo excesso do que pelo defeito”<sup>26</sup> e também porque a progesterona exógena era vista como um fármaco sem riscos<sup>13</sup>. No entanto, uma publicação recente sugeriu que a utilização

terapêutica desta hormona no período pré-natal tem sido associada a efeitos teratogénicos devido à inibição competitiva da conversão da testosterona em dihidrotestosterona<sup>33, 34</sup>. Este facto, aliado a outras questões como os efeitos laterais da progesterona, a possibilidade de desenvolver reações adversas à medicação, a sobrecarga económica e o desconforto físico e psicológico para a grávida, tornaram necessário definir até onde vai o benefício do suporte da fase lútea, para que se possa suspender o tratamento o mais precocemente possível.

As evidências mais recentes indicam que a suplementação da fase lútea de longa duração é desnecessária<sup>13, 17, 72, 73, 75, 76, 82, 83</sup> e a maioria mostra não haver benefício ao nível das taxas de gravidez e de nascimentos na continuação da progesterona exógena após o primeiro teste beta-hCG positivo<sup>17, 72, 73, 75, 82</sup>, ou após a deteção do batimento cardíaco fetal na primeira ecografia<sup>14, 76</sup>. Por outro lado, em alguns casos, a suspensão precoce do suporte da fase lútea associa-se a uma maior taxa de sangramento o que, apesar de não interferir com os resultados reprodutivos, pode causar algum desconforto e preocupação à grávida.

Na avaliação feita por Vaisbuch *et al.* em 2012, comparando as práticas clínicas para o suporte da fase lútea após ciclos de FIV, constatou-se que a suplementação com progesterona era mantida até às 10-12 semanas de gestação em 67% dos ciclos, enquanto em 22% e 12% dos ciclos era mantida até à deteção do batimento cardíaco fetal e até à obtenção de um teste beta-hCG positivo, respetivamente<sup>26</sup>. Na atualização destes dados, no presente ano, pelos mesmos autores, verificou-se que o suporte da fase lútea, em 72% dos ciclos, era mantido até às 8-10 semanas de gestação ou mais.

Desta forma, podemos concluir que apesar de não existirem evidências que favoreçam a suplementação da fase lútea de longa duração, esta é a prática utilizada pela maioria dos centros de FIV a nível mundial<sup>26</sup>.

## Associação de agentes

Durante o passar dos anos, vários agentes foram associados à progesterona com o intuito de aumentar a eficiência do suporte da fase lútea e dessa forma melhorar os resultados reprodutivos após ciclos de FIV/ICSI. Os agentes mais bem estudados para este fim foram a hCG, o estrogénio e os agonistas da GnRH.

### Gonadotrofina coriónica humana

Alguns estudos sugerem que a associação da hCG à progesterona, para o suporte da fase lútea após ciclos de FIV/ICSI, resulta em melhores resultados reprodutivos comparativamente com a utilização da progesterona como agente exclusivo<sup>84, 85</sup>. Contudo, existem fortes evidências de que a utilização da hCG, isoladamente ou em associação com a progesterona, está associada a um risco acrescido de SHO<sup>22, 23</sup> e a uma maior taxa de gravidezes múltiplas, comparativamente com a utilização exclusiva de progesterona ou com a utilização de uma associação de progesterona e estrogénio<sup>85, 86</sup>. Por estes motivos, esta associação é pouco recomendada.

### Estradiol

O estradiol desempenha também um importante papel na implantação do embrião uma vez que leva à proliferação das células da camada basal do endométrio e aumenta a expressão dos recetores da progesterona<sup>87</sup>. A disfunção da fase lútea associada aos ciclos de FIV/ICSI, para além de comprometer a produção de progesterona, compromete também a produção de estradiol pelo corpo lúteo. Quando Smitz *et al.*<sup>88</sup> mostrou que as concentrações séricas de estradiol caíam no final da fase lútea, vários autores começaram a questionar se a otimização da razão estrogénio:progesterona, conseguida com a adição de estradiol aos esquemas de suporte da fase lútea com progesterona, poderia melhorar as taxas de implantação. Para esclarecer esta hipótese foram realizados vários estudos, utilizando diferentes protocolos de estimulação ovárica e diferentes doses e tipos de estradiol e de

progesterona. Em alguns casos, concluiu-se que a adição de estradiol aumenta a taxa de implantação e de gravidez<sup>85, 89-92</sup>. Porém, na maioria dos estudos mais recentes, não se verifica um benefício estatisticamente significativo sobre a taxa de implantação ou de gravidez quando é utilizada esta associação comparativamente com a utilização exclusiva de progesterona<sup>85, 93-98</sup>.

Por outro lado, alguns estudos indicam que a associação de estradiol à progesterona vaginal diminui significativamente a taxa de sangramento vaginal durante a fase lútea, contudo isto não se reflete necessariamente num aumento da taxa de gravidez<sup>99, 100</sup>.

Apesar das evidências já existentes, são necessários mais estudos para determinar a importância do estradiol no suporte da fase lútea antes de excluir definitivamente esta hipótese.

## **Agonistas da GnRH**

Foi sugerido por alguns autores que a adição de um agonista da GnRH aos esquemas convencionais de suporte da fase lútea teria um efeito positivo sobre os resultados da FIV/ICSI<sup>101-103</sup>.

O mecanismo exato pelo qual esta hormona atua ainda não é claro mas acredita-se que envolva vários mecanismos. Foi proposto que os agonistas da GnRH possam sustentar o corpo lúteo através da estimulação da secreção de LH pelas células gonadotróficas da hipófise, exercer uma ação direta sobre o endométrio através da estimulação dos recetores da GnRH expressos localmente<sup>104</sup> ou ainda atuar diretamente sobre o embrião<sup>101</sup>. Para além disso, foi também sugerido que esta hormona tem um importante papel no controlo da síntese e da secreção da hCG pela placenta e pelo embrião antes da implantação<sup>105</sup>.

D.Kyrou *et al.* realizaram, em 2011, uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar, segundo a evidência existente até esse momento, o benefício da adição de um agonista da GnRH aos esquemas de suporte da fase lútea. Desta revisão concluiu-se que, tanto nos protocolos de estimulação ovárica com agonistas

da GnRH como com antagonistas da GnRH, esta associação resultava em taxas de gravidez clínica, de gravidezes múltiplas e de nascimentos, significativamente mais altas do que quando o agonista da GnRH não era incluído. Esta situação verificava-se tanto nos casos em que era feita uma administração contínua da hormona até 14 dias após a remoção do oócito, como nas situações em que era feita uma única administração 6 dias após a FIV/ICSI<sup>106</sup>. Posteriormente, poucos estudos adicionais sobre esta matéria foram realizados e um dos estudos mais recentes apresenta resultados contrários aos apresentados por D.Kyrou *et al.*<sup>107</sup>.

Assim, apesar de algumas evidências apontarem para um benefício na associação de agonistas da GnRH aos esquemas de suporte da fase lútea, é ainda necessário que se realizem mais estudos para confirmar esta hipótese antes de generalizar esta prática<sup>108</sup>.



## **Suporte da fase lútea modificado**

Com a introdução dos antagonistas da GnRH nos protocolos de estimulação ovárica controlada, a indução da maturação final dos oócitos, que até então era feita exclusivamente pela hCG, passou a poder ser feita também com um agonista da GnRH. Esta alternativa veio oferecer uma ferramenta importante na prevenção e na redução da severidade da SHO, principalmente em mulheres com um risco aumentado de desenvolver esta complicação<sup>109</sup>. Contudo, os esquemas convencionais utilizados para o suporte da fase lútea após a indução da maturação final dos oócitos pela hCG, não se mostraram suficientes para assegurar a implantação do embrião quando é utilizado um agonista da GnRH. Este facto deve-se a uma luteólise precoce e a uma insuficiência da fase lútea severa causada por baixos níveis de LH e de progesterona endógenas associadas a esta prática<sup>110</sup>.

Após uma vasta pesquisa, concluiu-se que, para assegurar o sucesso desta abordagem e garantir resultados reprodutivos equivalentes aos obtidos com a utilização da hCG, é necessário utilizar um suporte da fase lútea modificado<sup>110</sup>.

Humaidan *et al.* estudaram a possibilidade de resgatar a fase lútea utilizando um bolus de 1500 IU de hCG, 35 horas após a indução da maturação final do oócito (p.e. após a remoção dos oócitos), seguida do suporte da fase lútea com 600mg de progesterona vaginal micronizada e 4mg de estradiol oral, a começar um dia após a remoção do oócito. Com esta abordagem, verificaram que as taxas de gravidez eram semelhantes às alcançadas com a utilização da hCG para a indução da maturação final do oócito, sendo o número de casos de SHO e particularmente de SHO severa significativamente menor<sup>110-112</sup>.

Posteriormente, vários outros esquemas foram propostos para o suporte da fase lútea após a indução da maturação final do oócito com agonistas da GnRH.

Engmann *et al.* utilizaram um suporte da fase lútea intensivo com progesterona intramuscular em associação com estradiol oral e transdérmico, em mulheres com síndrome do ovário policístico, tendo obtido altas taxas de gravidez

sem ocorrência de nenhum caso de SHO. Contudo, apesar dos resultados obtidos serem promissores, são necessários estudos em maior escala nas mulheres de alto risco, bem como estudos em mulheres normogonadotróficas, para determinar a sua real utilidade e eficácia<sup>113</sup>.

Papanikolaou *et al.*, por sua vez, estudaram os efeitos da administração de doses alternadas de 300 IU de LH recombinante juntamente com a administração de progesterona vaginal, tendo obtido altas taxas de gravidez sem a ocorrência de nenhum caso de SHO. Esta alternativa mostrou-se interessante uma vez que a LH recombinante apresenta uma semi-vida mais curta do que a hCG podendo, por este motivo, reduzir ainda mais o risco da ocorrência da SHO. Contudo, é necessário um estudo randomizado, controlado e de grande escala, para confirmar estas conclusões. Para além disso, o custo monetário do LH recombinante torna esta opção menos atrativa<sup>114</sup>.

Outra proposta recente, resultante de um estudo realizado por JC Castillo *et al.*, inclui a administração de baixas doses de hCG (250 ou 500 IU), uma após a remoção do oócito e mais duas após três e seis dias, juntamente com a administração diária de 600mg de progesterona vaginal micronizada, para continuar o suporte da fase lútea. Apesar desta abordagem se ter mostrado efetiva, com altas taxas de gravidez e diminuição dos casos de SHO, são necessários mais estudos sobre a sua eficácia<sup>115</sup>.

Em 2011, Shahar Kol *et al.* estudaram a eficácia da administração de dois bolus de 1500 IU de hCG, um no dia da remoção do oócito e o outro após quatro dias. Não foram adicionados progesterona ou estrogénios. Este esquema mostrou-se bastante promissor estando associado a altas taxas de gravidez e a baixas taxas de SHO, com a vantagem de ser um esquema simples e de curta duração. Contudo, o tamanho da amostra era bastante reduzido, sendo necessários estudos de maior escala para comprovar a sua eficácia<sup>116</sup>.

Este novo conceito de “suporte da fase lútea modificado”, aliado à utilização de agonistas da GnRH para a indução da maturação final dos oócitos, veio permitir

uma utilização crescente desta modalidade, proporcionando benefícios a uma grande quantidade de mulheres<sup>117</sup>.



## **Conclusão**

Atualmente sabe-se que os ciclos de FIV/ICSI se associam a uma disfunção da fase lútea criando iatrogenicamente um ambiente pobre em estrogênio e progesterona, o que interfere com a implantação do embrião e com a manutenção da fase precoce da gravidez. Por esse motivo, para assegurar o sucesso destas técnicas é necessário fornecer um eficiente suporte da fase lútea.

Tanto a hCG quanto a progesterona são efetivas para o suporte da fase lútea e aumentam significativamente as taxas de gravidez clínica. Contudo, o tratamento com a hCG associa-se a um risco aumentado de desenvolver a SHO, razão pela qual, atualmente, a maioria dos centros de reprodução utiliza quase exclusivamente a progesterona como principal agente. Adicionalmente, a progesterona sintética parece associar-se a melhores resultados reprodutivos do que a progesterona micronizada. Evidências recentes sugerem que a utilização da hCG em baixas doses para o suporte da fase lútea em combinação com a indução da maturação final do oócito utilizando um bolus de 5000 UI de hCG ou um agonista da GnRH, seja uma hipótese promissora para o suporte da fase lútea. No entanto, até ao momento, ainda não existem evidências suficientes quanto à sua eficácia para que sejam introduzidas na prática clínica.

Em relação à via de administração da progesterona, foi demonstrado que a via intravaginal é pelo menos tão eficaz como a via intramuscular, não estando associada a efeitos adversos tão marcados e sendo mais bem tolerada pela maioria das pacientes, razões pelas quais é atualmente a via de administração mais utilizada. Apesar de ser a via tecnicamente mais fácil para a administração da progesterona e geralmente a mais bem aceite pelas pacientes, a via oral tem vindo a ser abandonada devido à sua absorção irregular e principalmente aos efeitos secundários a que se associa. Contudo, os progestagénios sintéticos, principalmente a didrogesterona, têm vindo a mostrar bons resultados, pelo que poderão ter um papel importante no futuro. Ainda assim, são necessárias mais investigações para validar estes achados. Novas vias de administração, como a via subcutânea, têm sido

estudadas e parecem constituir alternativas viáveis, contudo a sua utilização na prática clínica ainda é muito limitada.

O suporte da fase lútea pode ser iniciado no momento da indução da maturação final dos oócitos, no momento da sua remoção ou no momento da transferência do(s) embrião(ões), tendo uma eficácia semelhante. A maioria dos centros de FIV a nível mundial inicia o suporte da fase lútea com progesterona no dia da remoção dos oócitos. A suplementação da fase lútea após o primeiro teste beta-hCG positivo ou após a deteção do batimento cardíaco fetal na primeira ecografia não aumenta as taxas de gravidez ou de nascimentos e, portanto, é desnecessária. Ainda assim, a maioria dos centros de FIV prolongam a suplementação da fase lútea até às 8 semanas de gestação ou mais. É portanto necessário desenvolver mais esforços no sentido de modificar esta prática que comprovadamente não oferece benefícios para as pacientes.

A adição de hCG ou de estrogénio à progesterona não oferece benefícios e, portanto, não é recomendada. Por outro lado, a adição de agonistas da GnRH parece resultar em taxas de gravidez clínica e de nascimentos significativamente mais altas, no entanto são necessários mais estudos sobre esta matéria.

Por fim, a maturação final dos oócitos utilizando agonistas da GnRH tem-se tornado uma importante ferramenta na prevenção e na redução da severidade da SHO. Contudo, para que esta prática tenha sucesso é necessário utilizar um suporte da fase lútea modificado com, por exemplo, a administração de um bolus de 1500 IU de hCG após a remoção dos oócitos, seguida do suporte da fase lútea com progesterona e estradiol.

Em suma, apesar de existirem ainda controvérsias em relação ao esquema ideal para o suporte da fase lútea e várias questões em aberto que necessitam de ser clarificadas, tem-se verificado, ao longo dos últimos anos, uma uniformização de conceitos e de práticas clínicas e uma abordagem mais baseada na evidência, o que nos indica que há efetivamente uma evolução favorável nesta área. Por outro lado, a maturação final dos oócitos utilizando agonistas da GnRH tem-se tornado uma

prática cada vez mais utilizada pelo que é necessário conhecer e otimizar os esquemas de suporte da fase lútea requeridos nestas situações.



## **Referências bibliográficas**

1. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1976;1(7965):880-2.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
3. In vitro fertilization [Internet]. 2014 [cited 2014].
4. Donaghay M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med*. 2007;25(6):461-75.
5. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids*. 2003;68(10-13):809-15.
6. Artur C. Guyton MD, John E. Hall, Ph. D. *Textbook of Medical Physiology*. 10 ed 2002 2002.
7. Hill NC, Selinger M, Ferguson J, Lopez Bernal A, Mackenzie IZ. The physiological and clinical effects of progesterone inhibition with mifepristone (RU 486) in the second trimester. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(6):487-92.
8. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, Scorticati C, Fu XD, Garibaldi S, et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril*. 2006;86(4 Suppl):1235-42.
9. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 2):R441-63.
10. Szekeres-Bartho J, Wilczynski JR, Basta P, Kalinka J. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour. *Front Biosci*. 2008;13:1981-90.
11. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):389-96.
12. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S29-34.

13. Kohls G, Ruiz F, Martinez M, Hauzman E, de la Fuente G, Pellicer A, et al. Early progesterone cessation after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2012;98(4):858-62.
14. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD009154.
15. Garcia J, Jones GS, Acosta AA, Wright GL, Jr. Corpus luteum function after follicle aspiration for oocyte retrieval. *Fertil Steril.* 1981;36(5):565-72.
16. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update.* 2007;13(6):581-90.
17. Liu XR, Mu HQ, Shi Q, Xiao XQ, Qi HB. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:107.
18. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3300-8.
19. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med.* 2001;19(1):37-47.
20. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5):452-66.
21. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril.* 1994;61(6):1068-76.
22. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD004830.
23. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod.* 2002;17(9):2287-99.
24. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril.* 2002;77(2):318-23.

25. 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. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(4):319-24.
26. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(2):139-45.
27. Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, Weissman A, Shoham Z. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(3):330-5.
28. Yding Andersen C, Vilbour Andersen K. Improving the luteal phase after ovarian stimulation: reviewing new options. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(5):552-9.
29. Thuesen LL, Loft A, Egeberg AN, Smitz J, Petersen JH, Andersen AN. A randomized controlled dose-response pilot study of addition of hCG to recombinant FSH during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3074-84.
30. 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. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(11):913-8.
31. *Textbook of Assisted Reproductive Technologies.* Third ed 2009 2009.
32. Arafat ES, Hargrove JT, Maxson WS, Desiderio DM, Wentz AC, Andersen RN. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(5):1203-9.
33. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):957-62.
34. Silver RI. Endocrine abnormalities in boys with hypospadias. *Adv Exp Med Biol.* 2004;545:45-72.
35. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-

regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod.* 1999;14(8):1944-8.

36. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 1999;71(4):614-8.

37. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23 Suppl 1:68-72.

38. 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. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):416-20.

39. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1961-5.

40. Perone N. In vitro fertilization and embryo transfer. A historical perspective. *J Reprod Med.* 1994;39(9):695-700.

41. Wilkins L. Masculinization of the female fetus due to the use of certain synthetic oral progestins during pregnancy. *Arch Anat Microsc Morphol Exp.* 1959;48(Suppl):313-29.

42. Smits J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod.* 1992;7(2):168-75.

43. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):403-6.

44. Costabile L, Gerli S, Manna C, Rossetti D, Di Renzo GC, Unfer V. A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-

hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2001;76(2):394-6.

45. 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. *Fertil Steril*. 2001;76(6):1144-9.

46. Phy JL, Weiss WT, Weiler CR, Damario MA. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1272-5.

47. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg Med*. 2006;47(5):472-5.

48. Kline DG, Kim D, Midha R, Harsh C, Tiel R. Management and results of sciatic nerve injuries: a 24-year experience. *J Neurosurg*. 1998;89(1):13-23.

49. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouch L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril*. 1994;62(3):485-90.

50. Fanchin R, De Ziegler D, Bergeron C, Righini C, Torrisi C, Frydman R. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol*. 1997;90(3):396-401.

51. Ho CH, Chen SU, Peng FS, Chang CY, Yang YS. Luteal support for IVF/ICSI cycles with Crinone 8% (90 mg) twice daily results in higher pregnancy rates than with intramuscular progesterone. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(8):386-91.

52. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009;92(1):163-9.

53. 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. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1012-7.

54. Khan N, Richter KS, Newsome TL, Blake EJ, Yankov VI. Matched-samples comparison of intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2445-50.

55. Mitwally MF, Diamond MP, Abuzeid M. Vaginal micronized progesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2010;93(2):554-69.
56. Silverberg KM, Vaughn TC, Hansard LJ, Burger NZ, Minter T. Vaginal (Crinone 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in in vitro fertilization: a large prospective trial. *Fertil Steril.* 2012;97(2):344-8.
57. 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. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2596-9.
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. *Fertil Steril.* 2014;101(1):112-9 e3.
59. 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. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3467-73.
60. Kleinstein J. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1641-9.
61. Ng EH, Chan CC, 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131(2):182-8.
62. Mahaguna V, McDermott JM, Zhang F, Ochoa F. Investigation of product quality between extemporaneously compounded progesterone vaginal suppositories and an approved progesterone vaginal gel. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004;30(10):1069-78.
63. Zegers-Hochschild F, Balmaceda JP, Fabres C, Alam V, Mackenna A, Fernandez E, et al. Prospective randomized trial to evaluate the efficacy of a vaginal

ring releasing progesterone for IVF and oocyte donation. *Hum Reprod.* 2000;15(10):2093-7.

64. Stadtmauer L, Harrison DD, Boyd J, Bocca S, Oehninger S. Pilot study evaluating a progesterone vaginal ring for luteal-phase replacement in donor oocyte recipients. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1600-5.

65. 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. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1543-9.

66. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2083-7.

67. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril.* 2008;89(4):749-58.

68. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S150-3.

69. Aboulghar M. Luteal support in reproduction: when, what and how? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(3):279-84.

70. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 2006;21(4):905-8.

71. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, Muasher SJ. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril.* 2001;76(6):1140-3.

72. Schmidt KL, Ziebe S, Popovic B, Lindhard A, Loft A, Andersen AN. Progesterone supplementation during early gestation after in vitro fertilization has no effect on the delivery rate. *Fertil Steril.* 2001;75(2):337-41.

73. 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. *Hum Reprod.* 2002;17(2):357-61.

74. Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 1996;11(8):1602-5.

75. Goudge CS, Nagel TC, Damario MA. Duration of progesterone-in-oil support after in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(3):946-51.

76. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Mourad LM, Serour GI, et al. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod.* 2008;23(4):857-62.

77. Polson DW, Rogers PA, Krapez JA, Leeton JF. Vaginal progesterone as luteal phase support in an IVF/GIFT programme. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;46(1):35-8.

78. Schoolcraft WB, Hesla JS, Gee MJ. Experience with progesterone gel for luteal support in a highly successful IVF programme. *Hum Reprod.* 2000;15(6):1284-8.

79. Prietl G, Diedrich K, van der Ven HH, Luckhaus J, Krebs D. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective and randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 1992;7 Suppl 1:1-5.

80. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod.* 1992;7(9):1225-9.

81. Van Steirteghem AC, Smitz J, Camus M, Van Waesberghe L, Deschacht J, Khan I, et al. The luteal phase after in-vitro fertilization and related procedures. *Hum Reprod.* 1988;3(2):161-4.

82. Proctor A, Hurst BS, Marshburn PB, Matthews ML. Effect of progesterone supplementation in early pregnancy on the pregnancy outcome after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1550-2.

83. Kyrou D, Fatemi HM, Zepiridis L, Riva A, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC, et al. Does cessation of progesterone supplementation during early pregnancy in patients treated with recFSH/GnRH antagonist affect ongoing pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1020-4.
84. 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. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(12):550-4.
85. Var T, Tonguc EA, Doganay M, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. A comparison of the effects of three different luteal phase support protocols on in vitro fertilization outcomes: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2011;95(3):985-9.
86. 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 Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):574-82.
87. Fritz MA, Westfahl PK, Graham RL. The effect of luteal phase estrogen antagonism on endometrial development and luteal function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(5):1006-13.
88. Smitz J, Devroey P, Braeckmans P, Camus M, Khan I, Staessen C, et al. Management of failed cycles in an IVF/GIFT programme with the combination of a GnRH analogue and HMG. *Hum Reprod.* 1987;2(4):309-14.
89. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1372-6.
90. Ghanem ME, Sadek EE, Elboghdady LA, Helal AS, Gamal A, Eldiasty A, et al. The effect of luteal phase support protocol on cycle outcome and luteal phase hormone profile in long agonist protocol intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2009;92(2):486-93.

91. Elgindy EA, El-Haieg DO, Mostafa MI, Shafiek M. Does luteal estradiol supplementation have a role in long agonist cycles? *Fertil Steril*. 2010;93(7):2182-8.
92. Gorkemli H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(3):140-4.
93. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Zhang Q, Chen X, et al. Oral oestradiol supplementation as luteal support in IVF/ICSI cycles: a prospective, randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(2):171-5.
94. Moini A, Zadeh Modarress S, Amirchaghmaghi E, Mirghavam N, Khafri S, Reza Akhoond M, et al. The effect of adding oral oestradiol to progesterone as luteal phase support in ART cycles - a randomized controlled study. *Arch Med Sci*. 2011;7(1):112-6.
95. 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. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2190-5.
96. 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;93(2):428-36.
97. Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1346-54.
98. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. 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;90(6):2116-25.
99. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Patterns of luteal phase bleeding in in vitro fertilization cycles supplemented with Crinone vaginal gel and with intramuscular progesterone--impact of luteal estrogen: prospective, randomized study and post hoc analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(2):617-20.

100. Kwon SK, Kim CH, Lee KH, Jeon IK, Ahn JW, Kim SH, et al. Luteal estradiol supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles for infertile patients in vitro fertilization. *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(3):131-4.
101. 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(5):1176-80.
102. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2572-9.
103. Isik AZ, Caglar GS, Sozen E, Akarsu C, Tuncay G, Ozbicer T, et al. Single-dose GnRH agonist administration in the luteal phase of GnRH antagonist cycles: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):472-7.
104. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1894-900.
105. Raga F, Casan EM, Kruessel J, Wen Y, Bonilla-Musoles F, Polan ML. The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development. *Endocrinology*. 1999;140(8):3705-12.
106. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Tarlatzi TB, Devroey P, Tarlatzis BC. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):734-40.
107. Inamdar DB, Majumdar A. Evaluation of the impact of gonadotropin-releasing hormone agonist as an adjuvant in luteal-phase support on IVF outcome. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(3):279-84.
108. Lambalk CB, Homburg R. GnRH agonist for luteal support in IVF? Setting the balance between enthusiasm and caution. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2580-2.
109. Orvieto R. Can we eliminate severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod*. 2005;20(2):320-2.

110. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. 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. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(2):173-8.
111. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2010;93(3):847-54.
112. Iliodromiti S, Blockeel C, Tremellen KP, Fleming R, Tournaye H, Humaidan P, et al. Consistent high clinical pregnancy rates and low ovarian hyperstimulation syndrome rates in high-risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: a retrospective multicentre study. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2529-36.
113. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008;89(1):84-91.
114. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1174-7.
115. Castillo JC, Dolz M, Bienvenido E, Abad L, Casan EM, Bonilla-Musoles F. Cycles triggered with GnRH agonist: exploring low-dose HCG for luteal support. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(2):175-81.
116. Kol S, Humaidan P, Itskovitz-Eldor J. GnRH agonist ovulation trigger and hCG-based, progesterone-free luteal support: a proof of concept study. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2874-7.

117. Humaidan P, Papanikolaou EG, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos NP, Devroey P, et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(2):134-41.